(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 893 073**

(51) Int. CI.:

C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2012 E 18203518 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021 EP 3495392**

(54) Título: **Composiciones anti CGRP y uso de las mismas**

(30) Prioridad:

20.05.2011 US 201161488660 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2022

(73) Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

(72) Inventor/es:

KOVACEVICH, BRIAN ROBERT;
GARCIA-MARTINEZ, LEON F.;
OLSON, KATIE;
DUTZAR, BENJAMIN H.;
BILLGREN, JENS J.;
LATHAM, JOHN A.;
MITCHELL, DANIELLE M.;
MCNEILL, PATRICIA DIANNE;
JANSON, NICOLE M. y
LOOMIS, MARIA-CRISTINA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Composiciones anti CGRP y uso de las mismas

La siguiente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha presentado en formato ASCII en la web EFS. Dicha copia en ASCII, creada el 18 de mayo de 2012, se denomina 67858o730301.txt y tiene un tamaño de 203,815 bytes.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a anticuerpos y fragmentos de los mismos (incluyendo fragmentos Fab) que tienen especificidad de unión con péptido relacionado con el gen de la calcitonina (en lo sucesivo en el presente documento "CGRP") humano. La divulgación también se refiere a métodos de exploración para enfermedades y trastornos asociados con CGRP y a métodos de prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con CGRP administrando dichos anticuerpos o fragmentos de los mismos.

Descripción de la técnica relacionada

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

CGRP se libera de numerosos tejidos tales como nervios del trigémino, que cuando se activan liberan neuropéptidos en las meninges, mediando en la inflamación neurogénica que se caracteriza por vasodilatación, filtración de los vasos y degradación de mastocitos. Durham, P.L., New Eng. J. Med., 350 (11):1073-75 (2004). Los efectos biológicos de CGRP están mediados mediante el receptor de CGRP (CGRP-R), que consiste en un componente de siete dominios transmembrana, junto con la proteína de membrana asociada a receptor (RAMP). CGRP-R requiere además la actividad de la proteína componente del receptor (RCP), que es esencial para un acoplamiento eficaz con adenilato ciclasa a través de proteínas G y la producción de AMPc. Doods, H., Curr. Op. Invest. Drugs, 2(9):1261-68 (2001).

Las migrañas son un trastorno neurovascular que afecta a aproximadamente 10 % de la población adulta de los Estados Unidos, y están acompañadas habitualmente de cefaleas intensas. Aproximadamente 20-30 % de las personas aquejadas de migrañas experimentan aura, que comprende fenómenos neurológicos focales que preceden y/o acompañan al acontecimiento. Se cree que CGRP desempeña un papel prominente en el desarrollo de migrañas. Por ejemplo, las concentraciones en plasma de CGRP se identificaron elevadas en sangre venosa yugular durante la fase de cefalea de las migrañas, en exclusión de otros neuropéptidos. Por otra parte, según Arulmozhi *et al*, se ha identificado lo siguiente en personas aquejadas de migrañas: (1) una fuerte correlación entre las concentraciones de CGRP en plasma y las migrañas; (2) la infusión de CGRP produjo una cefalea de tipo migraña; (3) los niveles basales de CGRP estuvieron elevados; y (4) cambios en los niveles de CGRP en plasma durante los ataques de migraña se correlacionaron significativamente con la intensidad de la cefalea. Arulmozhi, D.K., *et al*., Vas. Pharma., 43: 176-187 (2005).

Un tratamiento eficaz para las migrañas es la administración de triptanos, que son una familia de fármacos basados en triptamina, incluyendo sumatriptán y rizatriptán. Los miembros de esta familia tienen una afinidad por múltiples receptores de serotonina, incluyendo 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F}. Los miembros de esta familia de fármacos constriñen de forma selectiva los vasos cerebrales, pero también provocan efectos vasoconstrictivos en vasos coronarios. Durham, P.L., New Eng. J. Med., 350 (11):1073-75 (2004). Existe un riesgo teórico de espasmo coronario en pacientes con enfermedad cardíaca establecida después de la administración, y pueden producirse con poca frecuencia acontecimientos cardíacos después de tomar triptanos. Se ha observado que está contraindicado para pacientes con enfermedad vascular coronaria.

De forma similar, el dolor puede abordarse con frecuencia mediante la administración de determinados narcóticos o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, la administración de estos tratamientos puede realizarse a costa de determinadas consecuencias negativas. Los AINE tienen el potencial de provocar insuficiencia renal, hemorragia intestinal y disfunción hepática. Los narcóticos tienen el potencial de provocar náuseas, vómitos, alteración de la actividad mental y adicción. Por lo tanto, es deseable identificar tratamientos alternativos para el dolor para evitar algunas de estas consecuencias negativas.

Se cree que CGRP desempeña un papel en una multitud de enfermedades y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, migrañas, cefaleas y dolor.

Por ejemplo, se ha indicado que CGRP puede correlacionarse con o incluso desempeñar un papel causal en la vejiga hiperactiva. Las pruebas de que CGRP puede correlacionarse con la afección de vejiga hiperactiva incluyen el

hecho de que CGRP está presente en el tracto urinario, GRD y la médula espinal - (Wharton *et al*., 1986 Neurosci (3):727) y también que los aferentes de fibras C son críticos para portar impulsos implicados en la micción a la médula espinal (Yoshida *et al*., 2011 J Pharmacol Sci (112):128). Además, se ha indicado que la administración intravesical de Botox suprime CGRP y reduce significativamente el intervalo entre contracciones en el modelo de dolor de vejiga inducido por ácido acético (Chuang *et al*., 2004 J Urol (172):1529; Chuang *et al*., 2009 J Urol (182):786).

Una prueba de que CGRP puede desempeñar un papel causal en esta afección es una solicitud de patente publicada reciente que contiene datos que supuestamente sugieren que un Ab anti CGRP desvelado en la misma redujo el número de contracciones de la vejiga en un modelo de vejiga hiperactiva inducida por aguarrás (Pfizer, documento WO 2011/024113).

Debido a la implicación percibida de CGRP en estos y otros trastornos, sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones y métodos útiles para prevenir o tratar enfermedades y trastornos asociados con CGRP, evitando al mismo tiempo efectos secundarios adversos. Sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones o métodos que reduzcan o inhiban enfermedades o trastornos asociados con CGRP, tales como migrañas, cefaleas, vejiga hiperactiva y dolor.

Breve sumario de la invención

La invención proporciona:

1. Un anticuerpo anti CGRP que comprende un polipéptido de cadena ligera variable que tiene la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 51 y un polipéptido de cadena pesada variable que tiene la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 53.

2. El anticuerpo anti CGRP según [1], que comprende un Fc de humano derivado de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

3. El anticuerpo anti CGRP según [2], que comprende una región Fc de IgG1 de humano.

4. El anticuerpo anti CGRP según uno cualquiera de [1]-[3], que está humanizado.

5. El anticuerpo anti CGRP según uno cualquiera de [1]-[4], el cual:

(i) está aglucosilado;

(ii) está glucosilado, pero contiene sólo residuos de manosa; o

(iii) no está N-glucosilado.

6. Una secuencia de ácidos nucleicos o secuencias de ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo anti CGRP de cualquiera de [1] a [5], donde la secuencia o secuencias de ácidos nucleicos comprenden opcionalmente codones preferidos de levadura o humanos.

7. Un vector que comprende la secuencia o secuencias de ácidos nucleicos de [6], donde el vector opcionalmente es un plásmido o vector viral recombinante.

8. Una célula cultivada o recombinante que expresa un anticuerpo codificado por la secuencia o secuencias de ácidos nucleicos de [6] y / o el vector de [7], donde la célula se selecciona opcionalmente entre una célula de levadura, mamífero, bacteria, hongo o insecto, donde preferiblemente la célula es una célula de levadura diploide tal como una levadura *Pichia*.

9. Un anticuerpo anti CGRP de uno cualquiera de [1] a [5], para su uso para tratar, mejorar y / o reducir los síntomas de una enfermedad o afección que se puede tratar mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de CGRP, donde la enfermedad o afección se selecciona entre migraña con aura, migraña sin aura, una afección en la que CGRP induce dolor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, migrañas crónicas, migrañas episódicas frecuentes, migrañas menstruales, migrañas hemiplégicas, cefaleas en racimo, neuralgia migrañosa, cefaleas crónicas, cefaleas de tensión, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, neuralgia craneal, cefaleas sinusales, cefaleas inducidas por alergia, migrañas inducidas por alergia, dolor, síndrome de la articulación temporomandibular (TMJ), trastornos de la mandíbula temporomandibular, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por incisión postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor de cáncer, dolor de cáncer de huesos primario, dolor de cáncer de huesos metastásico, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporótica, dolor resultante de quemadura, dolor de articulaciones gotosas, dolor asociado con crisis de anemia falciforme, dolor asociado con carcinoma hepatocelular, dolor asociado con cáncer de mama, dolor asociado con cirrosis hepática, dolor neurogénico, dolor neuropático, dolor nocicéptico, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja, dolor de osteoartritis, dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, neuropatía diabética, ciática, dolor visceral asociado con el reflujo gastroesofágico, donde la enfermedad se selecciona preferiblemente entre vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, dolor, dolor crónico, inflamación neurogénica y dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor ocular, dolor dental, dolor

tras una cirugía, dolor relacionado con traumas, donde la enfermedad se selecciona más preferiblemente entre dolor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, cefalea o migraña.

10. Un anticuerpo anti CGRP de uno cualquiera de [1] a [5], para su uso para tratar, mejorar y / o reducir los síntomas de la migraña o cefalea, opcionalmente migraña episódica frecuente o migraña crónica.

11. Un método para preparar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [5], en un cultivo de levadura poliploide que expresa de manera estable y que secreta al medio de cultivo al menos 10-25 mg/litro de dicho anticuerpo, que comprende:

(i) introducir al menos un vector de expresión que contiene uno o más polinucleótidos heterólogos que codifican dicho anticuerpo unido operativamente a un promotor y una secuencia señal en una célula de levadura haploide;

(ii) producir por apareamiento o fusión de esferoplastos una levadura poliploide a partir de dicha célula de levadura haploide;

(iii) seleccionar células de levadura poliploides que expresan de manera estable dicho anticuerpo; y

(iv) producir cultivos de levadura poliploides estables a partir de dichas células de levadura poliploides que expresan de manera estable dicho anticuerpo en el medio de cultivo;

donde dicha levadura es opcionalmente una especie de *Pichia* que se selecciona entre *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica* o *Hansenula polimorfa* (*Pichia angusta*), donde la especie de *Pichia* es preferiblemente *Pichia pastoris*.

12. Una composición farmacéutica que contiene al menos un anticuerpo anti CGRP según uno cualquiera de [1] a [5], donde dicha composición opcionalmente comprende además al menos un estabilizador y opcionalmente está liofilizada.

13. El anticuerpo anti CGRP para el uso de [9] o [10] o la composición farmacéutica de [12] donde dicho anticuerpo anti CGRP o composición farmacéutica es adecuado para la administración intravenosa.

La presente invención está dirigida a anticuerpos específicos y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión con CGRP, en particular anticuerpos que tienen la especifidad epitópica deseada, afinidad o avidez elevada y/o propiedades funcionales. Otra realización de esta invención se refiere a los anticuerpos aquí descritos, que comprenden las secuencias de los polipéptidos V_H, V_L y CDR aquí descritos y los polinucleótidos que los codifican. Una realización preferida de la invención se dirige a anticuerpos quiméricos o humanizados y fragmentos de los mismos (incluyendo fragmentos Fab) que son capaces de unirse a CGRP y/o inhibir las actividades biológicas mediadas por la unión de CGRP al receptor de CGRP ("CGRP-R").

En otra realización preferida de la divulgación, se contempla que los anticuerpos de longitud completa y los fragmentos Fab de los mismos inhiben la producción de cAMP conducida por CGRP-alfa-, CGRP-beta- y CGRP de rata. En una realización preferida adicional de la divulgación, se contempla que los de longitud completa y los fragmentos Fab de los mismos reducen la vasodilatación del destinatario después de la administración.

En otra realización de la divulgación, anticuerpos quiméricos o humanizados y fragmentos de los mismos (incluyendo fragmentos Fab) capaces de unirse a CGRP son útiles en métodos dirigidos a reducir, tratar o prevenir migrañas (con o sin aura) cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral, pérdida de peso, dolor, migrañas hemiplégicas, cefaleas en racimo, neuralgia migrañosa, cefaleas crónicas, cefaleas de tensión, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, cefaleas secundarias debidas a un problema estructural subyacente en la cabeza o el cuello, neuralgia craneal, cefaleas sinusales (tales como por ejemplo asociadas con sinusitis) y cefaleas o migrañas inducidas por alergia. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la presente invención en particular tienen utilidad en el tratamiento, prevención, alivio, control o reducción del riesgo de una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: vejiga hiperactiva y otras afecciones urinarias, incluyendo infección de vejiga, dolor, dolor crónico, inflamación neurogénica y dolor inflamatorio, dolor neuropático; dolor ocular, dolor dental; dolor postquirúrgico, dolor relacionado con traumas, dolor relacionado con quemaduras, diabetes; diabetes mellitus no dependiente de insulina y otros trastornos autoinmunes inflamatorios, trastornos vasculares, inflamación; artritis, hiperreactividad bronquial, asma, conmoción, sepsis, síndrome de la retirada de opiáceos, tolerancia a la morfina, sofocos en hombres y mujeres, dermatitis alérgica, psoriasis, encefalitis; trauma craneal; epilepsia; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades cutáneas incluyendo prurito, rojez cutánea neurogénica, rosácea en la piel y eritema; enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, cistitis, dismenorrea y otras afecciones que potencialmente se puedan tratar o prevenir o aliviar sus síntomas mediante el antagonismo de los receptores CGRP. De particular importancia es el tratamiento agudo o profiláctico del dolor de cabeza, incluyendo migraña y cefalea en racimo y otras afecciones relacionadas con el dolor así como vejiga hiperactiva.

En otra realización de la divulgación, los anticuerpos quiméricos o humanizados y fragmentos de los mismos (incluyendo fragmentos Fab) capaces de unirse a CGRP preferiblemente son útiles en métodos dirigidos a reducir,

tratar o prevenir el reflujo gastro-esofágico y el dolor visceral asociado al reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, periodo menstrual, parto, menopausia, prostatitis o pancreatitis.

En otra realización de la divulgación estos anticuerpos y versiones humanizadas pueden derivarse de células inmunes de conejo (linfocitos B) y se pueden seleccionar basándose en su homología (identidad de secuencia) con las secuencias de la línea germinal humana. Es posible que estos anticuerpos requieran ninguna o unas modificaciones mínimas, facilitando así la retención de las propiedades funcionales después de la humanización. Una realización adicional de la divulgación se dirige a fragmentos de anticuerpos anti CGRP que incluyen polipétidos V_H, V_L y CDR, p. ej., derivados de células inmunes de conejo y los polinucleótidos que los codifican, así como al uso de estos fragmentos de anticuerpo y los polinucleótidos que los codifican en la creación de nuevas composiciones de anticuerpos y polipéptidos capaces de unirse a complejos CGRP y/o CGRP/CGRP-R.

La divulgación también contempla conjugados de anticuerpos anti CGRP y fragmentos de unión de los mismos conjugados con uno o más restos funcionales o detectables. La divulgación también contempla métodos para preparar dichos anticuerpos anti CGRP quiméricos o humanizados o complejos anti CGRP/CGRP-R y fragmentos de unión de los mismos. En una realización, los fragmentos de unión incluyen, pero no se limitan a fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, SMIPs (del inglés “small molecule immunopharmaceuticals” o productos inmunofarmacéuticos de molécula pequeña), anticuerpos de camellos, nanocuerpos e IgNAR.

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

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Figura 19 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-alfa por los anticuerpos Ab1, Ab2 y Ab4, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 20 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-alfa por el anticuerpo Ab3, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 21 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-alfa por los anticuerpos Ab5 y Ab6, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 22 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-alfa por los anticuerpos Ab7, Ab8, Ab9 y Ab10, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 23 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-alfa por los anticuerpos Ab11, Ab12 y Ab13, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 24 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-alfa por el anticuerpo Ab14, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 25 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-beta por los anticuerpos Ab1, Ab2 y Ab3, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 26 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-beta por los anticuerpos Ab4, Ab5 y Ab6, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 27 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-beta por los anticuerpos Ab7 y Ab8 obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 28 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-beta por los anticuerpos Ab9, Ab10 y Ab14, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 29 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP-beta por los anticuerpos Ab11, Ab12 y Ab13, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 30 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por los anticuerpos Ab1, Ab2, Ab4 y Ab5, obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 31 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por los anticuerpos Ab3 y Ab6 obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 32 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por los anticuerpos Ab7 y Ab8 obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 33 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por el anticuerpo Ab9, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 34 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por el anticuerpo Ab10, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 35 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por los anticuerpos Ab11 y Ab12 obtenidos siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 36 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por el anticuerpo Ab13, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 37 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por el anticuerpo Ab14,

obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

La Figura 38 demuestra la inhibición de la unión de CGRP radiomarcada con CGRP-R por los anticuerpos Ab1-Ab13, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 6 posterior.

La Figura 39 demuestra una reducción de la vasodilatación obtenida administrando los anticuerpos Ab3 y Ab6 después de la administración de capsaicina en un modelo de rata, en relación con un anticuerpo de control, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 7 posterior.

La Figura 40 demuestra una reducción de la vasodilatación obtenida administrando el anticuerpo Ab6 a diferentes concentraciones después de la administración de capsaicina en un modelo de rata, en relación con un anticuerpo de control, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 7 posterior.

La FIG. 41A-C muestra el efecto beneficioso de Ab3 en la capacidad de la vejiga durante infusión de solución salina. Se administró a los animales Ab3 o un anticuerpo de control negativo y después se supervisaron durante la infusión de solución salina a la vejiga. IEC (panel A) aumentó y FM (panel B) se redujo, lo que indica aumento de la capacidad de la vejiga. Las diferencias en AM (panel C) estuvieron dentro de la desviación típica y no fueron estadísticamente significativas. Los asteriscos indican mejora estadísticamente significativa ($p < 0,05$ ensayo de t de Student para muestras no relacionadas, comparación con Ab de control negativo). Leyenda: barras rellenas: tratado con Ab3 (10 mg/kg); barras vacías: anticuerpo de control negativo (10 mg/kg). Las barras de error indican la desviación típica. Abreviaturas: IEC: intervalo entre contracciones; FM: Frecuencia de micción; AM: Amplitud de micción.

La FIG. 42 muestra el efecto de Ab2 en un modelo de dolor neuropático. Se indujo alodinia mecánica mediante cirugía de Chung (ligamiento del nervio espinal L5/L6), y se comparó el grado de sensibilidad entre animales tratados con Ab2 (barras sombreadas) y animales de control (barras rellenas). Los valores mayores indican menos sensibilidad. La sensibilidad promedio fue similar el día 13 (antes de la administración de Ab2) pero mejoró los días 14 y 17. Las barras de error indican el error típico de la media.

La FIG. 43 muestra el efecto analgésico de Ab2 y morfina. La sensibilidad al dolor se evaluó por el tiempo de retirada de la cola (eje y, segundos) para animales a los que se administró morfina (cuadrados vacíos), Ab2 (10 mg/kg, triángulos rellenos) o vehículo (control negativo, círculos vacíos). Los animales desarrollaron tolerancia a la morfina y mostraron tiempos de retirada de la cola similares a animales de control el día 4. Por el contrario, los animales tratados con Ab2 mostraron una mejora sostenida de tiempo de retirada de la cola a lo largo del transcurso del experimento (hasta el día 7). La mejora de los animales tratados con Ab2 fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$ ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett, comparación con vehículo, indicado por asteriscos). Las barras de error indican el error típico de la media.

La FIG. 44 muestra el efecto analgésico dependiente de la dosificación de Ab2. El día 0 (después del primer ensayo de tiempo de retirada de la cola), se administró a las ratas anticuerpo Ab2 a una dosificación de 1 mg/kg (cuadrados rellenos), 3 mg/kg (triángulos invertidos rellenos) o 10 mg/kg (triángulos hacia arriba rellenos) o un vehículo (círculos vacíos) o anticuerpo de control negativo (cuadrados vacíos). El tiempo de retirada de la cola de ratas en respuesta a un estímulo térmico doloroso se evaluó diariamente (tiempos mayores indican insensibilidad relativa al dolor). El tiempo de retirada de la cola aumentó de una manera dependiente de la dosificación por la administración de Ab2. Los asteriscos indican aumentos estadísticamente significativos del tiempo de retirada de la cola ($p < 0,05$ ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett, en comparación con vehículo). Las barras de error indican el error típico de la media.

La FIG. 45 muestra el efecto analgésico de Ab2 en combinación con morfina, y cuando se retira la morfina después de la aparición de tolerancia a la morfina. El día 0 (después del primer ensayo de tiempo de retirada de la cola), se administró a las ratas anticuerpo Ab2 a una dosificación de 10 mg/kg (cuadrados rellenos y triángulos rellenos) o vehículo (círculos vacíos). Se administró después a las ratas diariamente morfina administrada los días 1 a 10 (cuadrados rellenos) o solamente los días 1 a 4 (triángulos rellenos). El tiempo de retirada de la cola aumentó inicialmente mucho en los ratones tratados con morfina, pero se redujo los días posteriores lo que indica tolerancia a la morfina. Sin embargo, en los ratones de los que se retiró la morfina después del día 4 el tiempo de retirada de la cola aumentó y permaneció elevado entre los días 5 y 8. Las barras de error indican el error típico de la media.

La FIG. 46 muestra el efecto de Ab2 en un modelo de rata de dolor visceral. El dolor visceral se cuantificó midiendo el umbral de distensión colónica (valores mayores indican menos sensibilidad) para animales sin tratamiento previo (barra vacía) o animales tratados con TNBS para provocar hipersensibilidad colónica crónica que recibieron un anticuerpo de control negativo (barras rellenas) o Ab2 (barras sombreadas). La hipersensibilidad se alivió en 27 % por los animales tratados con Ab2 y el umbral de distensión mejoró significativamente por la administración de Ab2 ($p < 0,05$ ensayo de t de Student, comparación con TNBS + grupo de control negativo). Las barras de error indican el error típico de la media.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

Debe entenderse que esta invención no está limitada a la metodología particular, protocolos, líneas celulares, especies o géneros animales y reactivos descritos, ya que tales pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir realizaciones particulares únicamente, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención que estará limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas. Como se utiliza en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una célula" incluye una pluralidad de dichas células y la referencia a "la proteína" incluye la referencia a una o más proteínas y equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la materia, y así sucesivamente. Todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se indique claramente otra cosa.

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

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

CGRP-beta: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKSNFVPTNVGSKAF-NH_2 (SEQ ID NO: 282), en donde la fenilalanina N-terminal está amidada; pero también cualquier forma unida a membrana de estas secuencias de aminoácidos de CGRP, así como mutantes (mutiens), variantes de corte y empalme, isoformas, ortólogos, homólogos y variantes de esta secuencia.

Especies de levadura competentes para apareamiento: En la presente invención se pretende que esto abarque en general cualquier levadura diploide o tetraploide que pueda hacerse crecer en cultivo. Dichas especies de levadura pueden existir en una forma haploide, diploide u otra poliploide. Las células de una ploidía dada pueden proliferar, en condiciones apropiadas, durante un número indefinido de generaciones en esa forma. Las células diploides también pueden esporular para formar células haploides. El apareamiento secuencial puede dar como resultado cepas tetraploides mediante apareamiento adicional o fusión de cepas diploides. La presente invención contempla el uso de levadura haploide, así como células de levadura diploides u otras poliploides producidas, por ejemplo, por apareamiento o fusión de esferoplastos.

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

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

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

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

Célula de levadura diploide: Una célula que tiene dos copias (alelos) de esencialmente todos los genes de su complemento genómico normal, habitualmente formada por el proceso de fusión (apareamiento) de dos células haploides.

Célula de levadura tetraploide: Una célula que tiene cuatro copias (alelos) de esencialmente todos los genes de su complemento genómico normal, habitualmente formada por el proceso de fusión (apareamiento) de dos células haploides. Los tetraploides pueden portar dos, tres, cuatro o más casetes de expresión diferentes. Dichos tetraploides podrían obtenerse en *S. cerevisiae* mediante apareamiento selectivo de diploides heterotálicos homocigotos a/a y alfa/alfa y en *Pichia* mediante apareamiento secuencial de haploides para obtener diploides auxotróficos. Por ejemplo, un haploide [met his] puede aparearse con haploide [ade his] para obtener diploide [his]; y un haploide [met arg] puede aparearse con haploide [ade arg] para obtener diploide [arg]; después el diploide [his] x diploide [arg] para obtener un protótrofo tetraploide. Los expertos en la materia entenderán que la referencia a los

beneficios y usos de células diploides también puede aplicarse a células tetraploides.

Apareamiento de levadura: El proceso por el que dos células de levadura haploides se fusionan de forma natural para formar una célula de levadura diploide.

Meiosis: El proceso por el que una célula de levadura diploide experimenta división reductiva para formar cuatro productos de esporas haploides. Cada espora puede después germinar y formar una línea celular haploide que crece de forma vegetativa.

Marcador de selección: Un marcador de selección es un gen o fragmento génico que confiere un fenotipo de crecimiento (característica de crecimiento físico) en una célula que recibe ese gen como, por ejemplo, mediante un acontecimiento de transformación. El marcador de selección permite que esa célula sobreviva y crezca en un medio de cultivo selectivo en condiciones en las que las células que no reciben ese gen marcador de selección no pueden crecer. Los genes marcadores de selección se clasifican en general en varios tipos, incluyendo genes marcadores de selección tales como un gen que confiere en una célula resistencia a un antibiótico u otro fármaco, temperatura cuando se cruzan dos mutantes sensible a la temperatura ("st") o se transforma un mutante st; genes marcadores de selección negativos tales como un gen biosintético que confiere en una célula la capacidad para crecer en un medio sin un nutriente específico necesario para todas las células que no tienen ese gen biosintético, o un gen biosintético mutado que confiere en una célula la incapacidad de crecer por células que no tienen el gen de tipo silvestre; y similares. Los marcadores adecuados incluyen, pero sin limitación: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; y similares.

Vector de expresión: Estos vectores de ADN contienen elementos que facilitan la manipulación para la expresión de una proteína ajena en la célula hospedadora diana. De manera conveniente, la manipulación de secuencias y producción de ADN para transformación se realiza en primer lugar en un hospedador bacteriano, por ejemplo *E. coli,* y habitualmente los vectores incluirán secuencias para facilitar dichas manipulaciones, incluyendo un origen de replicación bacteriano y un marcador de selección bacteriano adecuado. Los marcadores de selección codifican proteínas necesarias para la supervivencia o el crecimiento de células hospedadoras transformadas cultivadas en un medio de cultivo selectivo. Las células hospedadoras no transformadas con el vector que contiene el gen de selección no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, (b) complementan deficiencias auxotróficas o (c) aportan nutrientes críticos no disponibles de medios complejos. Se describen en la técnica vectores y métodos ilustrativos para la transformación de levaduras, por ejemplo, en Burke, D., Dawson, D., y Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Los vectores de expresión para su uso en los métodos de la invención incluirán secuencias específicas de levadura, incluyendo un marcador auxotrófico o farmacológico de selección para identificar cepas de levadura transformadas. Un marcador farmacológico puede usarse adicionalmente para amplificar el número de copias del vector en una célula hospedadora de levadura.

La secuencia codificante de polipéptido de interés está unida operativamente a secuencias reguladoras de la transcripción y la traducción que posibilitan la expresión del polipéptido en células de levadura. Estos componentes de vectores pueden incluir, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: un elemento potenciador, un promotor y una secuencia de terminación de la transcripción. También pueden incluirse secuencias para la secreción del polipéptido, por ejemplo una secuencia señal, y similares. Un origen de replicación de levadura es opcional, ya que los vectores de expresión están con frecuencia integrados en el genoma de levadura. En una realización de la invención, el polipéptido de interés está unido operativamente, o fusionado, con secuencias que posibilitan la secreción optimizada del polipéptido a partir de células diploides de levadura.

Los ácidos nucleicos están "unidos operativamente" cuando se colocan en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN para una secuencia señal está unido operativamente al ADN para un polipéptido si se expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador está unido operativamente a una secuencia codificante si afecta a la transcripción de la secuencia. En general, “unido operativamente” significa que las secuencias de ADN que se unen son contiguas, y, en el caso de un líder secretor, contiguas y en el marco de lectura. Sin embargo, no es necesario que los potenciadores sean contiguos. Se consigue unión mediante ligamiento en sitios de restricción convenientes o como alternativa mediante un método de PCR/recombinación con el que están familiarizados los expertos en la materia (Gateway^{R} Technology; Invitrogen, Carlsbad California). Si tales sitios no existen, los adaptadores o conectores de oligonucleótidos sintéticos se utilizan de acuerdo con la práctica convencional.

Los promotores son secuencias no traducidas localizadas cadena arriba (5’) del codón de inicio de un gen estructural (en general a una distancia de 100 a 1000 pb) que controlan la transcripción y traducción de secuencias de ácido nucleico particulares con las que están unidas de forma operativa. Dichos promotores se clasifican en varias clases: promotores inducibles, constitutivos y reprimibles (que aumentan los niveles de transcripción en respuesta a la ausencia de un represor). Los promotores inducibles pueden iniciar niveles aumentados de transcripción de ADN bajo su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, por ejemplo, la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio de temperatura.

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

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

Otros promotores de levadura adicionales incluyen ADH1, alcohol deshidrogenasa II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk y promotores quiméricos procedentes de los mismos. Adicionalmente, pueden usarse en la invención promotores que no son de levadura tales como promotores de mamíferos, insectos, plantas, reptiles, anfibios, virus y aves. Más habitualmente el promotor comprenderá un promotor de mamífero (potencialmente endógeno para los genes expresados) o comprenderá un promotor de levadura o vírico que posibilita la transcripción eficaz en sistemas de levadura.

Los polipéptidos de interés pueden producirse de forma recombinante no solo directamente, sino también como un polipéptido de fusión con un polipéptido heterólogo, por ejemplo, una secuencia señal u otro polipéptido que tiene un sitio de escisión específico en el extremo N de la proteína o el polipéptido maduro. En general, la secuencia señal puede ser un componente del vector, o puede ser una parte de la secuencia codificante de polipéptido que se inserta en el vector. La secuencia señal heteróloga seleccionada preferentemente es una que se reconoce y procesa mediante una de las rutas convencionales disponibles en la célula hospedadora. Se ha demostrado que la señal pre-pro del factor alfa de *S. cerevisiae* es eficaz en la secreción de una diversidad de proteínas recombinantes de *P. pastoris.* Otras secuencias señal de levadura incluyen la secuencia señal de factor de apareamiento alfa, la secuencia señal de invertasa, y secuencias señal procedentes de otros polipéptidos de levadura secretados. Adicionalmente, estas secuencias peptídicas señal pueden modificarse técnicamente para proporcionar secreción potenciada en sistemas de expresión de levadura diploides. Otras señales de secreción de interés también incluyen secuencias señal de mamífero, que pueden ser heterólogas para la proteína que se secreta, o pueden ser una secuencia nativa para la proteína que se secreta. Las secuencias señal incluyen secuencias prepeptídicas y, en algunos casos, pueden incluir secuencias propeptídicas. Se conocen en la técnica muchas secuencias señal, incluyendo las secuencias señal halladas en cadenas de inmunoglobulina, por ejemplo, secuencia de preprotoxina de K28, PHA-E, FACE, MCP-1 humana, secuencias señal de albúmina de suero humana, cadena pesada de Ig humana, cadena ligera de Ig humana, y similares. Por ejemplo, véase Hashimoto *et al*. Protein Eng 11(2) 75 (1998); y Kobayashi *et al*. Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998).

La transcripción puede aumentarse insertando una secuencia activadora de la transcripción en un vector. Estos activadores son elementos de acción en cis de ADN habitualmente de 10 a 300 pb, que actúan en un promotor para aumentar su transcripción. Los potenciadores de la transcripción son relativamente independientes de la orientación y la posición, habiéndose encontrado 5' y 3' de la unidad de transcripción, en un intrón, así como en la secuencia codificante en sí misma. El potenciador puede cortarse y empalmarse en el vector de expresión en una posición 5' o 3' de la secuencia codificante, pero se localiza preferentemente en un sitio 5' del promotor.

Los vectores de expresión usados en células hospedadoras eucariotas también pueden contener secuencias necesarias para la terminación de la transcripción y para estabilizar el ARNm. Dichas secuencias están disponibles habitualmente de 3' al codón de terminación de la traducción, en regiones no traducidas de ADN o ADNc eucariotas o víricos. Estas regiones contienen segmentos de nucleótidos transcritos como fragmentos poliadenilados en la parte no traducida del ARNm.

La construcción de vectores adecuados que contienen uno o más de los componentes enumerados anteriormente emplea técnicas de ligamiento convencionales o métodos de PCR/recombinación. Se escinden plásmidos aislados o fragmentos de ADN, y se vuelven a ligar en la forma deseada para generar los plásmidos necesarios o mediante métodos de recombinación. Para análisis para confirmar secuencias correctas en plásmidos construidos, las mezclas de ligamiento se usan para transformar células hospedadoras, y transformantes exitosos seleccionados mediante resistencia a antibióticos (por ejemplo ampicilina o zeocina) cuando sea apropiado. Se preparan plásmidos de los transformantes, se analizan mediante digestión con endonucleasas de restricción y/o se secuencian.

Como alternativa a la restricción y el ligamiento de fragmentos, pueden usarse métodos de recombinación basándose en sitios att y enzimas de recombinación para insertar secuencias de ADN en un vector. Dichos métodos se describen, por ejemplo, en Landy (1989) Ann.Rev.Biochem. 58:913-949; y son conocidos por los expertos en la materia. Dichos métodos utilizan recombinación de ADN intermolecular que está mediada por una mezcla de proteínas de recombinación codificadas por lambda y *E. coli*. Se produce recombinación entre sitios de unión específica (att) en las moléculas de ADN de interacción. Para una descripción de sitios att véase Weisberg y Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, en Lambda II, Weisberg, ed. (Cold Spring Harbor, NY:Cold Spring Harbor Press), págs. 211-250. Los segmentos de ADN que flanquean los sitios de recombinación se cambian, de modo que después de la recombinación, los sitios *att* son secuencias híbridas comprendidas por

secuencias donadas por cada vector parental. La recombinación se puede producir entre ADN de cualquier topología.

Pueden introducirse sitios *att* en una secuencia de interés ligando la secuencia de interés en un vector apropiado; generando un producto de PCR que contiene sitios *att* B mediante el uso de cebadores específicos; generando una biblioteca de ADNc clonada en un vector apropiado que contiene sitios att; y similares.

Plegamiento, como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura tridimensional de polipéptidos y proteínas, donde las interacciones entre restos de aminoácidos actúan para estabilizar la estructura. Aunque las interacciones no covalentes son importantes en la determinación de la estructura, habitualmente las proteínas de interés tendrán enlaces disulfuro covalentes intra y/o intermoleculares formados por dos restos de cisteína. Para proteínas y polipéptidos de origen natural o derivados y variantes de los mismos, el plegamiento apropiado es habitualmente la disposición que da como resultado actividad biológica óptima, y puede supervisarse convenientemente mediante ensayos para actividad, por ejemplo unión a ligando, actividad enzimática, etc.

En algunos casos, por ejemplo cuando el producto deseado es de origen sintético, los ensayos basados en la actividad biológica serán menos significativos. El plegamiento apropiado de dichas moléculas puede determinarse basándose en las propiedades físicas, consideraciones energéticas, estudios de modelación, y similares.

El hospedador de expresión puede modificarse adicionalmente por la introducción de secuencias que codifican una o más enzimas que potencian el plegamiento y la formación de enlaces disulfuro, es decir foldasas, chaperoninas, etc. Dichas secuencias pueden expresarse de forma constitutiva o inducible en la célula hospedadora de levadura, usando vectores, marcadores, etc. como se conoce en la técnica. Preferentemente, las secuencias, incluyendo elementos reguladores de la transcripción suficientes para el patrón deseado de expresión, se integran de forma estable en el genoma de levadura mediante una metodología dirigida.

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

Las expresiones *"proteína deseada"* o *"anticuerpo deseado"* se usan indistintamente y se refieren en general a un anticuerpo parental específico de una diana, es decir, CGRP o un anticuerpo quimérico o humanizado o una parte de unión del mismo procedente de él como se describe en el presente documento. Se pretende que el término "anticuerpo" incluya cualquier estructura molecular que contenga cadena polipeptídica con una forma específica que se ajuste a y reconozca un epítopo, donde una o más interacciones de unión no covalente estabilizan el complejo entre la estructura molecular y el epítopo. La molécula de anticuerpo arquetípica es la inmunoglobulina, y todos los tipos de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, etc., de todas las fuentes, por ejemplo ser humano, roedor, conejo, vaca, oveja, cerdo, perro, otros mamíferos, pollo, otras aves, etc., se consideran "anticuerpos". Una fuente preferida para producir anticuerpos útiles como material de partida es según la invención los conejos. Se han descrito numerosas secuencias codificantes de anticuerpos; y otras pueden plantearse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de los mismos incluyen anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos y otros anticuerpos de mamíferos no humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos monocatenarios (tales como scFv), anticuerpos de camellos, nanocuerpos, IgNAR (anticuerpos monocatenarios procedentes de tiburones), productos inmunofarmacéuticos pequeños modulares (SMIP), y fragmentos de anticuerpos tales como Fab, Fab', $F(ab')_2$ y similares. Véase Streltsov VA, *et al*., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. Nov 2005;14(11):2901-9. Epub 30 sep 2005; Greenberg AS, *et al*., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 9 mar 1995;374(6518):168-73; Nuttall SD, *et al*., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. Ago 2001;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, *et al*., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 3 Jun 1993;363(6428):446-8; Gill DS, *et al*., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. Dic 2006; 17(6):653-8. Epub 19 oct 2006.

Por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno pueden producirse mediante ingeniería genética. En esta técnica, como con otros métodos, las células productoras de anticuerpos se sensibilizan para el antígeno o inmunógeno deseado. El ARN mensajero aislado de las células productoras de anticuerpos se utiliza como un molde para preparar el ADNc utilizando la amplificación por PCR. Se produce una biblioteca de vectores, que contienen cada uno un gen de cadena pesada y un gen de cadena ligera que conservan la especificidad inicial del antígeno, se produce mediante inserción de las secciones adecuadas del ADNc de inmunoglobulina amplificado en los vectores de expresión. Se construye una biblioteca combinatoria combinando la biblioteca de genes de cadena pesada con la biblioteca de genes de cadena ligera. Esto da como resultado una biblioteca de clones que expresa conjuntamente una cadena pesada y ligera (que se asemeja al fragmento Fab o al fragmento de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo). Los vectores que transportan estos genes se transfectan conjuntamente en una célula hospedadora. Cuando se induce la síntesis del gen del anticuerpo en el hospedador transfectado, las proteínas de cadena pesada

y ligera se autoensamblan para producir anticuerpos activos que se pueden detectar explorando con el antígeno o inmunógeno.

Las secuencias codificantes de anticuerpos de interés incluyen las codificadas por secuencias nativas, así como ácidos nucleicos que, como consecuencia de la degeneración del código genético, no tienen secuencia idéntica a los ácidos nucleicos desvelados, y variantes de los mismos. Los polipéptidos variantes pueden incluir sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos (aa). Las sustituciones de aminoácidos pueden ser sustituciones de aminoácidos conservativas o sustituciones para eliminar aminoácidos no esenciales, tal como para alterar un sitio de glucosilación o para minimizar el plegamiento erróneo por sustitución o supresión de uno o más restos de cisteína que no son necesarios para la función. Pueden diseñarse variantes para conservar o tener actividad biológica potenciada de una región particular de la proteína (por ejemplo, un dominio funcional, restos de aminoácidos catalíticos, etc). Las variantes también incluyen fragmentos de los polipéptidos desvelados en el presente documento, particularmente fragmentos biológicamente activos y/o fragmentos correspondientes a dominios funcionales. Se conocen técnicas para mutagénesis *in vitro* de genes clonados. También se incluyen en la descripción objeto polipéptidos que se han modificado usando técnicas biológicas moleculares ordinarias para mejorar su resistencia a la degradación proteolítica o para optimizar las propiedades de solubilidad o para hacerlos más adecuados como un agente terapéutico.

Los anticuerpos quiméricos pueden prepararse mediante medios recombinantes combinando las regiones de cadena ligera y pesada variable (V_L y V_H), obtenidas de células productoras de anticuerpos de una especie con las regiones de cadena ligera y pesada constante de otra. Habitualmente los anticuerpos quiméricos utilizan regiones variables de roedor o conejo y regiones constantes humanas, para producir un anticuerpo con dominios predominantemente humanos. La producción de dichos anticuerpos quiméricos es bien conocida en la técnica, y puede conseguirse mediante medios convencionales (como se describe, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos nº 5.624.659). Se contempla además que las regiones constantes humanas de anticuerpos quiméricos de la invención pueden seleccionarse de regiones constantes IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

Los anticuerpos humanizados se diseñan mediante ingeniería genética para contener aun más dominios de inmunoglobulina de tipo humano, e incorporan solo las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo procedente de animal. Esto se lleva a cabo examinando cuidadosamente la secuencia de los bucles hipervariables de las regiones variables del anticuerpo monoclonal, y ajustándolas a la estructura de las cadenas de anticuerpos humanos. Aunque es aparentemente complejo, el proceso es sencillo en la práctica. Véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos nº 6.187.287.

Además de las inmunoglobulinas completas (o sus equivalentes recombinantes), se pueden sintetizar fragmentos de inmunoglobulina que comprenden el sitio de unión a epítopo (por ejemplo, Fab', $F(ab')_2$, u otros fragmentos). Se pueden diseñar "fragmentos" o inmunoglobulinas mínimas utilizando técnicas de inmunoglobulinas recombinantes. Por ejemplo, pueden producirse inmunoglobulinas "Fv" para su uso en la presente invención sintetizando una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada fusionadas. Son también de interés las combinaciones de anticuerpos, por ejemplo, diacuerpos, que comprenden dos especificidades de Fv distintas. En otra realización de la invención, SMIP (productos inmunofarmacéuticos de moléculas pequeñas), anticuerpos de camellos, nanocuerpos e IgNAR están abarcados por fragmentos de inmunoglobulina.

Las inmunoglobulinas y fragmentos de las mismas pueden modificarse postraduccionalmente, por ejemplo para añadir restos efectores tales como conectores químicos, restos detectables, tales como colorantes fluorescentes, enzimas, toxinas, sustratos, materiales bioluminiscentes, materiales radioactivos, restos quimioluminiscentes y similares, o restos de unión específicos, tales como estreptavidina, avidina o biotina, y similares pueden utilizarse en los métodos y composiciones de la presente invención. Se proporcionan ejemplos de moléculas efectoras adicionales posteriormente.

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

Una región "heteróloga" o dominio de una construcción de ADN es un segmento identificable de ADN en una molécula de ADN mayor que no se encuentra en asociación con la molécula mayor en la naturaleza. Por tanto, cuando la región heteróloga codifica un gen de mamífero, el gen estará flanqueado habitualmente por ADN que no flanquea el ADN genómico de mamífero en el genoma del organismo fuente. Otro ejemplo de una región heteróloga es una construcción donde la secuencia codificante en sí misma no se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, un ADNc donde la secuencia codificante genómica contiene intrones o secuencias sintéticas que tienen codones diferentes que el gen nativo). Las variaciones alélicas o acontecimientos de mutación de origen natural no dan lugar a una región heteróloga de ADN como se define en el presente documento.

Una "secuencia codificante" es una secuencia en fase de codones que (a la vista del código genético) corresponden a o codifican una secuencia proteica o peptídica. Dos secuencias codificantes corresponden una a la otra si las secuencias o sus secuencias complementarias codifican las mismas secuencias de aminoácidos. Una secuencia

codificante en asociación con secuencias reguladoras apropiadas puede transcribirse y traducirse a un polipéptido. Una señal de poliadenilación y secuencia de terminación de la transcripción se localizarán habitualmente en dirección 3' de la secuencia codificante. Una "secuencia promotora" es una región reguladora de ADN capaz de unirse con ARN polimerasa en una célula e iniciar la transcripción de una secuencia codificante cadena abajo (dirección 3'). Las secuencias promotoras contienen habitualmente sitios adicionales para unión de moléculas reguladoras (por ejemplo, factores de transcripción) que afectan a la transcripción de la secuencia codificante. Una secuencia codificante está "bajo el control" de la secuencia promotora o "unida operativamente" al promotor cuando la ARN polimerasa se une con la secuencia promotora en una célula y transcribe la secuencia codificante a ARNm, que después a su vez se traduce a la proteína codificada por la secuencia codificante.

Se usan vectores para introducir una sustancia ajena, tal como ADN, ARN o proteína, en un organismo o célula hospedadora. Los vectores habituales incluyen virus recombinantes (para polinucleótidos) y liposomas (para polipéptidos). Un "vector de ADN" es un replicón, tal como un plásmido, fago o cósmido, al que puede unirse otro segmento de polinucleótido para provocar la replicación del segmento unido. Un "vector de expresión" es un vector de ADN que contiene secuencias reguladoras que dirigirán la síntesis de polipéptidos por una célula hospedadora apropiada. Esto significa habitualmente un promotor para unirse con la ARN polimerasa e iniciar la transcripción de ARNm, así como sitios de unión a ribosomas y señales de inicio para dirigir la traducción del ARNm a un polipéptido o polipéptidos. La incorporación de una secuencia polinucleotídica en un vector de expresión en el sitio apropiado y en marco de lectura correcto, seguido de transformación de una célula hospedadora apropiada por el vector, permite la producción de un polipéptido codificado por dicha secuencia polinucleotídica.

La "amplificación" de secuencias polinucleotídicas es la producción *in vitro* de múltiples copias de una secuencia de ácido nucleico particular. La secuencia amplificada está habitualmente en forma de ADN. Se describen una diversidad de técnicas para llevar a cabo dicha amplificación en un artículo de revisión de Van Brunt (1990, Bio/Technol., 8(4):291-294). La reacción en cadena de la polimerasa o PCR es un prototipo de amplificación de ácido nucleico y el uso de PCR en el presente documento debería considerarse ilustrativo de otras técnicas de amplificación adecuadas.

La estructura general de anticuerpos en vertebrados se entiende bien en la actualidad (Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971)). Los anticuerpos consisten en dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas de peso molecular de aproximadamente 23.000 daltons ("cadena ligera"), y dos cadenas pesadas idénticas de peso molecular 53.000-70.000 ("cadena pesada"). Las cuatro cadenas se unen mediante enlaces disulfuro en una configuración en "Y" en donde las cadenas ligeras soportan las cadenas pesadas comenzando en la boca de la configuración en "Y". La parte de la "rama" de la configuración en "Y" se designa la región F_{ab}; La parte del "tallo" de la configuración en "Y" se designa la región F_C. La orientación de la secuencia de aminoácidos se extiende desde el extremo N terminal en la parte superior de la configuración en "Y" al extremo C terminal en la parte inferior de cada cadena. El extremo N terminal posee la región variable que tiene especificidad por el antígeno que la indujo, y es de aproximadamente 100 aminoácidos de longitud, habiendo ligeras variaciones entre la cadena ligera y pesada y entre anticuerpos.

La región variable está unida en cada cadena a una región constante que abarca la longitud restante de la cadena y que en una clase particular de anticuerpo no varía con la especificidad del anticuerpo (es decir, el antígeno que lo induce). Existen cinco clases principales conocidas de regiones constantes que determinan la clase de la molécula de inmunoglobulina (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE correspondientes a regiones constantes de cadena pesada γ, μ, α, δ y ε (gamma, mu, alfa, delta o épsilon)). La región constante o clase determina la función efectora posterior del anticuerpo, incluyendo activación del complemento (Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2ª Ed., p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)), y otras respuestas celulares (Andrews, D. W., *et al*., Clinical Immunobiology, págs. 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., *et al*., Immunology, 48: 187 (1983)); mientras que la región variable determina el antígeno con el que reaccionará. Las cadenas ligeras se clasifican ya sea como κ (kappa) o λ (lambda). Cada clase de cadena pesada puede prepararse ya sea con la cadena ligera kappa o con la cadena ligera lambda. Las cadenas ligera y pesada se unen covalentemente entre sí, y las partes de la "cola" de las dos cadenas pesadas se unen entre sí mediante enlaces disulfuro covalentes cuando se generan las inmunoglobulinas ya sea mediante hibridomas o mediante linfocitos B.

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

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

anticuerpos (Chothia y Lesk, J Mol. Biol. 196 901-917 (1987)). Las CDR en cada cadena se mantienen en proximidad estrecha por las regiones marco conservadas y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno. En las CDR hay aminoácidos específicos que se han descrito como las regiones determinantes de la selectividad (SDR) que representan los restos de contacto críticos utilizados por la CDR en la interacción anticuerpo-antígeno (Kashimiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)).

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

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

Anticuerpo Ab1

En una realización la divulgación incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVV
KR (SEQ ID NO: 1).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 2).

La divulgación incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNT
YYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 3).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNT
YYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO: 4).

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

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 1; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 3; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; y SEQ ID NO: 7) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 1; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; y SEQ ID NO: 10) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 3.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab1, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 4, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab1, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 1 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 3. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 1 y/o la SEQ ID NO: 3 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab1. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab1 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab2

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 11).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 12).

La divulgación incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
DNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 13).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
DNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 14).

La divulgación contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 11 o la secuencia de

cadena ligera de la SEQ ID NO: 12, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO: 20 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 14, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la divulgación, los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 11 o la SEQ ID NO: 12. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 13 o la SEQ ID NO: 14.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 11; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 13; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 11; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO: 20) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 13.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Ab2, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 14, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab2, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 11 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 13. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 11 y/o la SEQ ID NO: 13 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab2. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab2 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab3

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIK R (SEQ ID NO: 21).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 22).

La divulgación incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
DNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 23).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
DNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 24).

La divulgación contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; y SEQ ID NO: 27 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; y SEQ ID NO: 30 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 23 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la divulgación, los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 21 o la SEQ ID NO: 22. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 23 o la SEQ ID NO: 24.

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

En una realización adicional de la divulgación, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; y SEQ ID NO: 30 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 23 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24.

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 21; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 23; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; y SEQ ID NO: 27) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 21; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; y SEQ ID NO: 30) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 23.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab3, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 22 y SEQ ID NO: 24, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab3, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 21 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 23. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 21 y/o la SEQ ID NO: 23 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab3. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab3 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab4

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVV
VKR (SEQ ID NO: 31).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVV
VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 32).

La divulgación incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGAT
YYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 33).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGAT
YYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 34).

La divulgación contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; y SEQ ID NO: 37 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; y SEQ ID NO: 40 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la divulgación, los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 31 o la SEQ ID NO: 32. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 33 o la SEQ ID NO: 34.

En una realización adicional de la divulgación, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; y SEQ ID NO: 37 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32.

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 31; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 33; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; y SEQ ID NO: 37) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 31; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; y SEQ ID NO: 40) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 33.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Ab4, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 32 y SEQ ID NO: 34, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab4, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la

SEQ ID NO: 31 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 33. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 31 y/o la SEQ ID NO: 33 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab4. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab4 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab5

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 41).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 42).

La divulgación incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
GATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 43).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
GATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 44).

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

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 41 o la SEQ ID NO: 42. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 43 o la SEQ ID NO: 44.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 41; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 43; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; y SEQ ID NO: 47) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 41; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; y SEQ ID NO: 50) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 43.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab5, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 42 y SEQ ID NO: 44, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab5, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 41 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 43. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 41 y/o la SEQ ID NO: 43 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab5. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab5 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab6

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK R (SEQ ID NO: 51).

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 52).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
GATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 53).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
GATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 54).

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

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

En una realización adicional de la invención, los fragmentos del anticuerpo según se reivindica que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO:

51 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 52.

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

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

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

En una realización adicional particularmente preferente de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab6, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 51 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 53. Esta realización de la invención contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 51 y/o la SEQ ID NO: 53 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la invención descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab6. En otra realización de la invención, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab6 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab7

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVV
VKR (SEQ ID NO: 61).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVV
VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 62).

La divulgación incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGING
RTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 63).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGING

RTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ
ID NO: 64).

La divulgación contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; y SEQ ID NO: 67 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 61 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 62, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 68; SEQ ID NO: 69; y SEQ ID NO: 70 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 63 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 64, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la divulgación, los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 61 o la SEQ ID NO: 62. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 63 o la SEQ ID NO: 64.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 61; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 63; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; y SEQ ID NO: 67) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 61; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 68; SEQ ID NO: 69; y SEQ ID NO: 70) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 63.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab7, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 62 y SEQ ID NO: 64, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab7, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 61 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 63. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 61 y/o la SEQ ID NO: 63 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab7. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab7 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab8

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 71).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 72).

La divulgación incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGIN
GRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 73).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGIN
GRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 74).

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

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 71 o la SEQ ID NO: 72. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 73 o la SEQ ID NO: 74.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 71; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 73; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 75; SEQ ID NO: 76; y SEQ ID NO: 77) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 71; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 78; SEQ ID NO: 79; y SEQ ID NO: 80) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 73.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Ab8, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 72 y SEQ ID NO: 74, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab8, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 73. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 71 y/o la SEQ ID NO: 73 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab8. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab8 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab9

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVV
VKR (SEQ ID NO: 81).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVV
VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 82).

La divulgación incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKT
YYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 83).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKT
YYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO: 84).

La divulgación contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; y SEQ ID NO: 87 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad

(CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 82, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; y SEQ ID NO: 90 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la divulgación, los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 81 o la SEQ ID NO: 82. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 83 o la SEQ ID NO: 84.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 81; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 83; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; y SEQ ID NO: 87) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 81; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; y SEQ ID NO: 90) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 83.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab9, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 82 y SEQ ID NO: 84, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab9, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 81 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 83. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 81 y/o la SEQ ID NO: 83 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab9. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab9 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab10

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL

ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK

R (SEQ ID NO: 91).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen

una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 92).

La divulgación incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSD
GKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 93).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSD
GKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 94).

La divulgación contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 92, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 94, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la divulgación, los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 91 o la SEQ ID NO: 92. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 93 o la SEQ ID NO: 94.

En una realización adicional de la divulgación, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 92.

En una realización adicional de la divulgación, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 94.

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 91; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 93; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 91; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 93.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Ab10, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 92 y SEQ ID NO: 94, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab10, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 91 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 93. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 91 y/o la SEQ ID NO: 93 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab10. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab10 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab11

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLA
SGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVV
KR (SEQ ID NO: 101).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLA

SGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 102).

La divulgación incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGK RYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 103).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGK RYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 104).

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

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 101 o la SEQ ID NO: 102. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 103 o la SEQ ID NO: 104.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; y SEQ ID NO: 107) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; y SEQ ID NO: 110) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab11, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 104, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab11, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 101 y/o la SEQ ID NO: 103 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab11. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab11 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab12

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 111).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 112).

La divulgación incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVN
GKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 113).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVN
GKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 114).

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

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 111 o la SEQ ID NO: 112. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 113 o la SEQ ID NO: 114.

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

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; y SEQ ID NO: 117) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; y SEQ ID NO: 120) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Ab12, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 112 y SEQ ID NO: 114, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab12, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 111 y/o la SEQ ID NO: 113 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab12. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab12 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab13

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKL
ASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVV
KR (SEQ ID NO: 121).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKL
ASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE

SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 122).

La divulgación incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGIIYNGDG
STYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 123).

La divulgación también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGD
GSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 124).

La divulgación contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127 que corresponden a las regiones determinantes de

complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la divulgación, los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 121 o la SEQ ID NO: 122. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 123 o la SEQ ID NO: 124.

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

En una realización adicional de la divulgación, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124.

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab13, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 122 y SEQ ID NO: 124, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab13, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 121 y/o la SEQ ID NO: 123 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab13. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab13 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab14

En una realización, la divulgación incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK R (SEQ ID NO: 131).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 132).

La divulgación incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSD
GKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 133).

La divulgación también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSD
GKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 134).

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

La divulgación también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 131 o la SEQ ID NO: 132. En otra realización de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 133 o la SEQ ID NO: 134.

En una realización adicional de la divulgación, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; y SEQ ID NO: 137 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 131 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 132.

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

La divulgación también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 131; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 133; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; y SEQ ID NO: 137) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 131; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 139; y SEQ ID NO: 140) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 133.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Ab14, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 132 y SEQ ID NO: 134, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En una realización adicional particularmente preferente de la divulgación, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab14, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 131 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 133. Esta realización de la divulgación contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 131 y/o la SEQ ID NO: 133 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab14. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab14 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

En otra realización, pueden estar presentes fragmentos de anticuerpos en una o más de las siguientes formas no limitantes: formas de anticuerpo Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv y Fv monocatenario. En una realización preferida, los anticuerpos anti CGRP descritos en el presente documento comprenden además la secuencia de cadena ligera constante kappa que comprende la secuencia expuesta a continuación:

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 283).

En otra realización preferida, los anticuerpos anti CGRP descritos en el presente documento comprenden además la secuencia polipeptídica de cadena pesada constante gamma-1 que comprende la secuencia expuesta a continuación:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO: 284).

En otra realización, la divulgación contempla un anticuerpo anti CGRP aislado que comprende una secuencia polipeptídica de V_H seleccionada de: SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o una

variante de las mismas; y que comprende además una secuencia polipeptídica de V_L seleccionada de: SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas, en donde uno o más de los restos de marco conservado (restos FR) en dicho polipéptido V_H o V_L se ha sustituido con otro resto de aminoácido dando como resultado un anticuerpo anti CGRP que se une específicamente con CGRP. La divulgación contempla formas humanizadas y quiméricas de estos anticuerpos. Los anticuerpos quiméricos pueden incluir un Fc procedente de regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 o IgG19.

En una realización de la divulgación, los anticuerpos o polipéptidos de V_H o V_L se originan o se seleccionan de una o más poblaciones de linfocitos B de conejo antes del inicio del proceso de humanización al que se hace referencia en el presente documento.

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

Como se ha indicado en el párrafo [0127] en el presente documento, los anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden modificarse de forma posterior a la traducción para añadir restos efectores tales como conectores químicos, restos detectables tales como por ejemplo colorantes fluorescentes, enzimas, sustratos, materiales bioluminiscentes, materiales radioactivos y restos quimioluminiscentes o restos funcionales tales como por ejemplo estreptavidina, avidina, biotina, una citotoxina, un agente citotóxico y materiales radioactivos.

Los anticuerpos o fragmentos de los mismos también pueden modificarse químicamente para proporcionar ventajas adicionales tales como aumento de la solubilidad, estabilidad y tiempo en circulación (semivida *in vivo*) del polipéptido, o reducción de la inmunogenicidad (véase Patente de los Estados Unidos nº 4.179.337). Los restos químicos para derivatización pueden seleccionarse de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico y similares. Los anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden modificarse en posiciones aleatorios en la molécula, o en posiciones predeterminadas en la molécula y pueden incluir uno, dos, tres o más restos químicos unidos.

El polímero puede tener cualquier peso molecular y puede ser ramificado o no ramificado. Para polietilenglicol, el peso molecular preferido es de entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 100 kDa (indicando el término "aproximadamente" que en preparaciones de polietilenglicol, algunas moléculas pesarán más, algunas menos, que el peso molecular indicado) para facilidad en la manipulación y fabricación. Pueden usarse otros tamaños, dependiendo del perfil terapéutico deseado (por ejemplo, la duración de la liberación sostenida deseada, los efectos, si los hubiera, en la actividad biológica, la facilidad de la manipulación, el grado o la falta de antigenicidad y otros efectos conocidos del polietilenglicol para una proteína terapéutico o análogo). Por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10.000, 10.500, 11.000, 11.500, 12.000, 12.500, 13.000, 13.500, 14.000, 14.500, 15.000, 15.500, 16.000, 16.500, 17.000, 17.500, 18.000, 18.500, 19.000, 19.500, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000 o 100.000 kDa. Se describen polietilenglicoles ramificados, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos nº 5.643.575; Morpurgo *et al*., Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev *et al*., Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); y Caliceti *et al*., Bioconjug. Chem. 10:638-646 (1999), a cada una de cuyas divulgaciones se hace referencia.

Existen varios métodos de unión disponibles para los expertos en la materia, véase por ejemplo, documento EP 0 401 384, (acoplamiento de PEG a G-CSF), Véase también Malik *et al*., Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992) (que indica pegilación de GM-CSF usando cloruro de tresilo). Por ejemplo, el polietilenglicol puede unirse covalentemente con restos de aminoácidos mediante un grupo reactivo, tal como, un grupo amino o carboxilo libre. Son grupos reactivos aquellos con los que se puede unir una molécula de polietilenglicol activada. Los restos de aminoácidos que tienen un grupo amino libre pueden incluir restos de lisina y los restos de aminoácidos N terminales; los que tienen un grupo carboxilo libre pueden incluir restos de ácido aspártico, restos de ácido glutámico y el resto de aminoácido C terminal. Los grupos sulfhidrilo también pueden usarse como un grupo reactivo para unir las moléculas de polietilenglicol. Se prefiere para fines terapéuticos la unión en un grupo amino, tal como unión en el extremo N terminal o grupo lisina.

Como se ha sugerido anteriormente, el polietilenglicol puede unirse con proteínas mediante un enlace con cualquiera de varios restos de aminoácidos. Por ejemplo, el polietilenglicol puede unirse con polipéptidos mediante enlaces covalentes con lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico o restos de cisteína. Pueden emplearse una o más químicas de reacción para unir polietilenglicol con restos de aminoácidos específicos (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína) o con más de un tipo de resto de aminoácido (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína y combinaciones de los mismos).

Como alternativa, los anticuerpos o fragmentos de los mismos pueden tener semividas *in vivo* aumentadas mediante fusión con albúmina (incluyendo, pero sin limitación, con albúmina de suero humano recombinante o fragmentos o variantes de la misma (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 5.876.969, expedida el 2 de marzo de 1999, patente de EP 0 413 622 y patente de los Estados Unidos nº 5.766.883, expedida el 16 de junio de 1998)) u otras proteínas sanguíneas en circulación tales como transferrina o ferritina. En una realización preferida, los polipéptidos y/o anticuerpos de la presente divulgación (incluyendo fragmentos o variantes de los mismos) se fusionan con la forma madura de albúmina de suero humano (es decir, aminoácidos 1-585 de albúmina de suero humano como se muestra en las FIG. 1 y 2 de la patente de EP 0 322 094) a la que se hace referencia. La divulgación también abarca polinucleótidos que codifican proteínas de fusión de la divulgación.

Con respecto a restos detectables, las enzimas ilustrativas adicionales incluyen, pero sin limitación, peroxidasa de rábano picante, acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, *beta*-galactosidasa y luciferasa. Los materiales fluorescentes ilustrativos adicionales incluyen, pero sin limitación, rodamina, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, umbeliferona, diclorotriazinilamina, ficoeritrina y cloruro de dansilo. Los restos quimioluminiscentes ilustrativos adicionales incluyen, pero sin limitación, luminol. Los materiales bioluminiscentes ilustrativos adicionales incluyen, pero sin limitación, luciferina y ecuorina. Los materiales radioactivos ilustrativos adicionales incluyen, pero sin limitación, yodo 125 (^{125}I), carbono 14 (^{14}C), azufre 35 (^{35}S), tritio (^{3}H) y fósforo 32 (^{32}P).

Con respecto a restos funcionales, los agentes citotóxicos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, aminopterina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil dacarbazina; agentes alquilantes tales como mecloretamina, tiotepa clorambucilo, melfalán, carmustina (BSNU), mitomicina C, lomustina (CCNU), 1-metilnitrosourea, ciclofosfamida, mecloretamina, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C, cis-diclorodiamina de platino (II) (DDP) cisplatino y carboplatino (paraplatino); las antraciclinas incluyen daunorrubicina (antiguamente daunomicina), doxorrubicina (adriamicina), detorrubicina, carminomicina, idarrubicina, epirrubicina, mitoxantrona y bisantreno; los antibióticos incluyen dactinomicina (actinomicina D), bleomicina, calicheamicina, mitramicina y antramicina (AMC); y agentes antimitóticos tales como los alcaloides de la vinca, vincristina y vinblastina. Otros agentes citotóxicos incluyen paclitaxel (taxol), ricina, exotoxina de pseudomonas, gemcitabina, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, etopósido, tenopósido, colchicina, dihidroxiantracindiona, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, procarbazina, hidroxiurea, asparaginasa, corticoesteroides, mitotano (O,P'-(DDD)), interferones, y mezclas de estos agentes citotóxicos.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos tales como carboplatino, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, calicheamicina, doxorrubicina, 5-fluorouracilo, mitomicina C, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina y bleomicina. Enzimas tóxicas de plantas y bacterias tales como ricina, toxina diftérica y toxina de *Pseudomonas* pueden conjugarse con los anticuerpos humanizados o quiméricos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, para generar reactivos de destrucción específica de tipos celulares (Youle, *et al*., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, *et al*., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, *et al*., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

Otros agentes citotóxicos incluyen ribonucleasas citotóxicas como se describen en Goldenberg en la patente de los Estados Unidos nº 6.653.104. Las realizaciones de la invención también se refieren a radioinmunoconjugados donde un radionúclido que emite partículas alfa o beta se acopla de forma estable al anticuerpo, o fragmentos de unión a antígeno del mismo, con o sin el uso de un agente formador de complejos. Dichos radionúclidos incluyen emisores beta tales como fósforo-32 (^{32}P), escandio-47 (^{47}Sc), cobre-67 (^{67}Cu), galio-67 (^{67}Ga), itrio-88 (^{88}Y), itrio-90 (^{90}Y), yodo-125 (^{125}I), yodo-131 (^{131}I), samario-153 (^{153}Sm), lutecio-177 (^{177}Lu), renio-186 (^{186}Re) o renio-188 (^{188}Re), y emisores alfa tales como astatina-211 (^{211}At), plomo-212 (^{212}Pb), bismuto-212 (^{212}Bi) o -213 (^{213}Bi) o actinio-225 (^{225}Ac).

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

Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen además equivalentes que son sustancialmente homólogos de los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, diacuerpos, SMIP, anticuerpos de camellos, nanocuerpos, IgNAR, polipéptidos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Estos pueden contener, por ejemplo, mutaciones de sustituciones conservativas, (es decir, la sustitución de uno o más aminoácidos por aminoácidos similares). Por ejemplo, la sustitución conservativa se refiere a la sustitución de un aminoácido con otro en la misma clase general, por ejemplo, un aminoácido ácido con otro aminoácido ácido, un aminoácido básico con otro aminoácido básico, o un aminoácido neutro por otro aminoácido neutro. Se conoce bien en la técnica lo que se entiende por una sustitución de aminoácidos conservativa.

En otra realización, la divulgación contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos 90 % o mayor homología de secuencias con una cualquiera o más de las secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Más preferentemente, la divulgación contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos 95 % o mayor homología de secuencias, aún más preferentemente al

menos 98 % o mayor homología de secuencias y aún más preferentemente al menos 99 % o mayor homología de secuencias con una cualquiera o más de las secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Los expertos habituales en la materia conocen bien métodos para determinar la homología entre secuencias de ácido nucleico y aminoácidos.

En otra realización, la divulgación contempla además los homólogos polipeptídicos anteriormente enumerados de los fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento que tienen además actividad anti CGRP. Se exponen en el presente documento ejemplos no limitantes de actividad anti CGRP, por ejemplo, en los párrafos [0329]-[0350] posteriores.

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

La presente divulgación también contempla anticuerpos anti CGRP que comprenden cualquiera de las secuencias polipeptídicas o polinucleotídicas descritas en el presente documento que sustituye cualquiera de las otras secuencias polinucleotídicas descritas en el presente documento. Por ejemplo, sin limitación a los mismos, la presente divulgación contempla anticuerpos que comprenden la combinación de cualquiera de las secuencias de cadena ligera variable y cadena pesada variable descritas en el presente documento, y contempla además anticuerpos que resultan de la sustitución de cualquiera de las secuencias de CDR descritas en el presente documento por cualquiera de las otras secuencias de CDR descritas en el presente documento.

Realizaciones ejemplares adicionales de la divulgación

En otra realización, la divulgación contempla uno o más anticuerpos anti CGRP humano o fragmentos de anticuerpos de los mismos que se unen específicamente con el mismo epítopo o epítopos lineales o conformacionales solapantes y/o compiten por la unión con el mismo epítopo o epítopos lineales o conformacionales solapantes en un polipéptido de CGRP humano intacto o fragmento del mismo como un anticuerpo anti CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14. En una realización preferida, el anticuerpo anti CGRP humano o fragmento del mismo se une específicamente con el mismo epítopo o epítopos lineales o conformacionales solapantes y/o compite por la unión con el mismo epítopo o epítopos lineales o conformacionales solapantes en un polipéptido de CGRP humano intacto o un fragmento del mismo como Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14.

Una realización preferida de la divulgación se dirige a anticuerpos quiméricos o humanizados y fragmentos de los mismos (incluyendo fragmentos Fab) que tienen especificidad de unión por CGRP y que inhiben actividades biológicas mediadas por la unión de CGRP con el receptor de CGRP. En una realización particularmente preferente de la divulgación, los anticuerpos anti CGRP quiméricos o humanizados se seleccionan de Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14.

En una realización adicional de la divulgación se contempla un método para reducir, tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con CGRP afectando a las actividades biológicas mediadas por CGRP, evitando de este modo las actividades biológicas mediadas por unión de CGRP con CGRP-R. En una realización, la enfermedad o el trastorno asociado con CGRP es migraña u otro trastorno en donde CGRP induce dolor, cefalea, dolor, cáncer, vejiga hiperactiva o pérdida de peso. Un listado no limitante adicional de enfermedades y trastornos asociados con CGRP se proporciona en el presente documento.

Otra realización preferida de la divulgación contempla el uso de secuencias polipeptídicas de Fab para el tratamiento de migrañas y cefaleas en un paciente. Se proporcionan en otra parte de la presente divulgación tipos no limitantes de migrañas y cefaleas que pueden tratarse usando secuencias polipeptídicas de Fab.

En otra realización de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humano es un anticuerpo que se une específicamente con los mismos epítopos lineales o conformacionales solapantes en un polipéptido de CGRP intacto o fragmento del mismo que se une(n) específicamente con Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14 como se determina por mapeo epitópico usando fragmentos peptídicos lineales solapantes que abarcan la longitud completa del polipéptido de CGRP humano nativo.

La divulgación también se dirige a un anticuerpo anti CGRP que se une con el mismo epítopo de CGRP y/o compite con un anticuerpo anti CGRP por la unión con CGRP como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo desvelado en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, un anticuerpo anti CGRP seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

En otra realización, la divulgación también se dirige a un anticuerpo anti CGRP aislado o fragmento de anticuerpo que comprende una o más de las CDR contenidas en las secuencias polipeptídicas de V_H seleccionadas de: 3, 13,

23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o una variante de las mismas, y/o una o más de las CDR contenidas en las secuencias polipeptídicas de V_L seleccionadas de: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas.

En una realización de la divulgación, el anticuerpo anti CGRP humano analizado en los dos párrafos anteriores comprende al menos 2 regiones determinantes de complementariedad (CDR) en cada una de las regiones ligeras variables y pesadas variables que son idénticas a las contenidas en un anticuerpo anti CGRP humano de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

En una realización preferida, el anticuerpo anti CGRP humano analizado anteriormente comprende al menos 2 regiones determinantes de complementariedad (CDR) en cada una de las regiones ligeras variables y pesadas variables que son idénticas a las contenidas en Ab3 o Ab6. En otra realización, todas las CDR del anticuerpo anti CGRP humano analizadas anteriormente son idénticas a las CDR contenidas en un anticuerpo anti CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14. En una realización preferente de la divulgación, todas las CDR del anticuerpo anti CGRP humano analizadas anteriormente son idénticas a las CDR contenidas en un anticuerpo anti CGRP humano seleccionado de Ab3 o Ab6.

La divulgación contempla además que los uno o más anticuerpos anti CGRP humano discutidos anteriormente están aglucosilados; que contienen una región Fc que se ha modificado para alterar la función efectora, semivida, proteólisis y/o glucosilación; son humanos, humanizados, monocatenarios o quiméricos; y son un anticuerpo humanizado procedente de un anticuerpo anti CGRP humano de conejo (parental).

La divulgación contempla además uno o más anticuerpos anti CGRP humano en donde las regiones marco conservadas (FR) en la región ligera variable y las regiones pesadas variables de dicho anticuerpo son respectivamente FR humanas que no están modificadas o que se han modificado por la sustitución de uno o más restos de FR en la región de cadena ligera o pesada variable con los restos de FR correspondientes del anticuerpo de conejo parental y en donde dichas FR humanas se han obtenido de secuencias de anticuerpos de cadena pesada y ligera variable humana que se han seleccionado de una biblioteca de secuencias de anticuerpos de línea germinal humana basándose en su alto nivel de homología con las regiones de cadena pesada o ligera variable de conejo correspondientes en relación con otras secuencias de anticuerpos de línea germinal humana contenidas en la biblioteca.

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

En otra realización, la enfermedad se selecciona de migrañas (con o sin aura), pérdida de peso, cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral, migrañas hemiplégicas, cefaleas en racimo, neuralgia migrañosa, cefaleas crónicas, cefaleas de tensión, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, cefaleas secundarias debidas a un problema estructural subyacente en la cabeza o el cuello, neuralgia craneal, cefaleas sinusales (tales como por ejemplo asociadas con sinusitis), cefaleas o migrañas inducidas por alergia, dolor, dolor inflamatorio, dolor por incisión postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor de cáncer, dolor de cáncer de huesos primario o metastásico, dolor por fractura, dolor crónico, dolor por fractura osteoporótica, dolor resultante de quemadura, osteoporosis, dolor de articulaciones gotosas, dolor abdominal, dolor asociado con crisis de anemia falciforme y otros dolores nocicépticos, así como carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cirrosis hepática, dolor neurogénico, dolor neuropático, dolor nocicéptico, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja, dolor neurogénico, osteoartritis o dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, neuropatía diabética, ciática, o dolor o dolor visceral asociado con: reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, colon irritable, colon espástico, colitis mucosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, periodo menstrual, parto, menopausia, prostatitis, pancreatitis, cólico renal, dismenorrea, cistitis, incluyendo cistitis intersticial (CI), cirugía asociada con el íleo, diverticulitis, peritonitis, pericarditis, hepatitis, apendicitis, colitis, colecistitis, endometriosis, pancreatitis aguda y/o crónica, infarto de miocardio, dolor de riñón, dolor pleural, prostatitis, dolor pélvico, traumatismo de un órgano, dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio crónico, fibromialgia, dolor irruptivo y dolor persistente.

En otra realización de la invención, la enfermedad es dolor de cáncer que surge de neoplasia o de cáncer preferentemente seleccionado de uno o más de: adenocarcinoma en tejido glandular, blastoma en tejido embrionario de órganos, carcinoma en tejido epitelial, leucemia en tejidos que forman células sanguíneas, linfoma en tejido linfático, mieloma en médula ósea, sarcoma en tejido conectivo o de soporte, cáncer suprarrenal, linfoma relacionado con SIDA, anemia, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores carcinoides, cáncer de cuello uterino, quimioterapia, cáncer de colon, citopenia, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer hepatobiliar, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma, no Hodgkin, tumores del sistema nervioso, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer

de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de hueso, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario, tumores que metastatizan al hueso, tumores que se infiltran en el nervio y víscera hueca, tumores cerca de estructuras neurales. Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor visceral, preferentemente dolor visceral que surge de cáncer pancreático y/o metástasis en el abdomen. Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor somático, preferentemente dolor somático debido a uno o más de cáncer de hueso, metástasis en el hueso, dolor postquirúrgico, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario.

La divulgación contempla además anticuerpos anti CGRP humano o fragmentos directa o indirectamente unidos a un marcador detectable o agente terapéutico.

La divulgación también contempla una o más secuencias de ácido nucleico que da como resultado la expresión de un anticuerpo anti CGRP humano o fragmento de anticuerpo como se describe anteriormente, incluyendo los que comprenden, o como alternativa que consisten en, codones preferidos por levadura o ser humano. La divulgación también contempla vectores (incluyendo plásmidos o vectores víricos recombinantes) que comprenden dicha secuencia o secuencias de ácido nucleico. La divulgación también contempla células hospedadoras o células hospedadoras recombinantes que expresan al menos uno de los anticuerpos descritos anteriormente, incluyendo células de mamífero, de levadura, bacterianas y de insecto. En una realización preferida, la célula hospedadora es una célula de levadura. En una realización preferente adicional, la célula de levadura es una célula de levadura diploide. En una realización más preferida, la célula de levadura es una levadura *Pichia*.

La divulgación también contempla un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente con una enfermedad o afección asociada con células que expresan CGRP una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un anticuerpo anti CGRP humano o fragmento descrito en el presente documento. La divulgación también contempla que el método de tratamiento puede implicar la administración de dos o más anticuerpos anti CGRP o fragmentos de los mismos y desvelados en el presente documento. Si se administra más de un anticuerpo al paciente, los múltiples anticuerpos pueden administrarse de forma simultánea o concurrente, o pueden escalonarse en su administración. Las enfermedades que pueden tratarse se presentan en la lista no limitante expuesta anteriormente y en otra parte del presente documento. En una realización preferida, la enfermedad se selecciona de migraña, cefalea, pérdida de peso, dolor, dolor de cáncer o dolor neuropático. En otra realización el tratamiento incluye además la administración de otro agente terapéutico o régimen seleccionado de quimioterapia, radioterapia, administración de citocinas o terapia génica.

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

La divulgación contempla además un método de captura de imágenes *in vivo* que detecta la presencia de células que expresan CGRP que comprende administrar una cantidad eficaz para el diagnóstico de al menos un anticuerpo anti CGRP humano. En una realización, dicha administración incluye la administración de un radionúclido o fluoróforo que facilita la detección del anticuerpo en sitios de enfermedad que expresan CGRP. En una realización adicional, los resultados de dicho método de captura de imágenes *in vivo* se usan para facilitar el diseño de un régimen terapéutico apropiado, incluyendo regímenes terapéuticos incluyendo radioterapia, quimioterapia o una combinación de los mismos.

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

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

En una realización adicional de la invención, la actividad anti CGRP de los anticuerpos anti CGRP de la presente invención, y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión con CGRP, muestra actividad anti CGRP previniendo, aliviando o reduciendo los síntomas de, o como alternativa tratando, enfermedades y trastornos asociados con CGRP. Se exponen en el presente documento ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos asociados con CGRP.

Polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpos anti CGRP

Anticuerpo Ab1

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

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA

CACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 141).

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

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA
ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 142).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCC
TGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAAT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATT
AATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAG
AGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTC
ACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 143).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATG
ATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCC
TCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 144).

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

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149; y SEQ ID NO: 150 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4.

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de

la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 141 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 1; el polinucleótido SEQ ID NO: 142 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 2; el polinucleótido SEQ ID NO: 143 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3; el polinucleótido SEQ ID NO: 144 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 145; SEQ ID NO: 146; y SEQ ID NO: 147) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 1 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 2; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149; y SEQ ID NO: 150) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab1, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab1 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 142 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 2 y el polinucleótido SEQ ID NO: 144 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab1 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab1 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab1 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab2

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 151).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 152).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATCA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 154).

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

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de

la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 151 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 11; el polinucleótido SEQ ID NO: 152 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 12; el polinucleótido SEQ ID NO: 153 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 13; el polinucleótido SEQ ID NO: 154 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 14; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 155; SEQ ID NO: 156; y SEQ ID NO: 157) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 11 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 12; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 158; SEQ ID NO: 159; y SEQ ID NO: 160) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 14.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab2, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab2 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 152 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 12 y el polinucleótido SEQ ID NO: 154 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 14.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab2 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab2 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab2 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab3

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 161).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 162).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 163).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATCA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA

GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 164).

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; y SEQ ID NO: 167 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22.

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 161 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; el polinucleótido SEQ ID NO: 162 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22; el polinucleótido SEQ ID NO: 163 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 23; el polinucleótido SEQ ID NO: 164 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; y SEQ ID NO: 167) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21 o la secuencia

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

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab3, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab3 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 162 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22 y el polinucleótido SEQ ID NO: 164 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab3 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab3 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab3 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab4

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

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGCA
TCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 171).

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

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGCA
TCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTA

CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 172).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCC
TGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATT
AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGCACCCTCGTC
ACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATG
GTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC
TCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA

CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 174).

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32.

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 171 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 31; el polinucleótido SEQ ID NO: 172 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32; el polinucleótido SEQ ID NO: 173 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 33; el polinucleótido SEQ ID NO: 174 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 178; SEQ ID NO: 179; y SEQ ID NO: 180) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab4, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab4 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 172 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32 y el polinucleótido SEQ ID NO: 174 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab4 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab4 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab4 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab5

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 181).

En una realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC

AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 182).

En otra realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la

SEQ ID NO: 43:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGA
ACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 183).

En una realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATTA
ATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG

GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 184).

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; y SEQ ID NO: 187 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42.

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 181 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 41; el polinucleótido SEQ ID NO: 182 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42; el polinucleótido SEQ ID NO: 183 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43; el polinucleótido SEQ ID NO: 184 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; y SEQ ID NO: 187) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab5, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab5 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 182 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42 y el polinucleótido SEQ ID NO: 184 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab5 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab5 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab5 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK

293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab6

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 191).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 192).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGA
ACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 193).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATTA
ATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT

CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 194).

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

En una realizacion adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 199; y SEQ ID NO: 200 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 53 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 54.

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 191 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 51; el polinucleótido SEQ ID NO: 192 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 52; el polinucleótido SEQ ID NO: 193 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 53; el polinucleótido SEQ ID NO: 194 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 54; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 196; y SEQ ID NO: 197) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 51 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 52; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 199; y SEQ ID NO: 200) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 53 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 54.

En una realización preferente de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab6, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab6 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 192 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 52 y el polinucleótido SEQ ID NO: 194 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 54.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la invención descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab6 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la invención, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab6, o fragmentos Fab de los mismos, mediante expresión de polinucleótidos de Ab6 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab7

La divulgación se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpos que tienen especificidad

de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 61:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTACCTTG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 201).

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

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTACCTTG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 202).

En otra realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 63:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACA
TCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATG

CAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGG
TATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCT
CCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAG
GACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCT
GGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 203).

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

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCT
GACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAAT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGTATT
AATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAG
AACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC
TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG
TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG
TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC

GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ
ID NO: 204).

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

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 201 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 61; el polinucleótido SEQ ID NO: 202 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 62; el polinucleótido SEQ ID NO: 203 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; el polinucleótido SEQ ID NO: 204 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 64; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 205; SEQ ID NO: 206; y SEQ ID NO: 207) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 61 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 62; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 208; SEQ ID NO: 209; y SEQ ID NO: 210) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 64.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab7, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab7 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 202 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 62 y el polinucleótido SEQ ID NO: 204 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 64.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab7 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab7 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab7 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab8

La divulgación se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 71:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTACCTTG

CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA
GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTAC
TGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 211).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTACCTTG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA
GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTAC
TGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA
ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA
AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG
AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 212).

En otra realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 73:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGT
ATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG

AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTATCA
ATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT

CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 214).

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

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

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

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab8, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab8 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 212 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 72 y el polinucleótido SEQ ID NO: 214 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 74.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab8 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab8 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab8 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab9

La divulgación se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 81:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGA

CACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 221).

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

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGA
CACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA
ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 222).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCC
TGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGT
GGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGT
GATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAA
GACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCGTC
ACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGT
CCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTGATG
GTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACC
TCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 224).

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

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; y SEQ ID NO: 230 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84.

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de

la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 221 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 81; el polinucleótido SEQ ID NO: 222 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 82; el polinucleótido SEQ ID NO: 223 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 83; el polinucleótido SEQ ID NO: 224 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 225; SEQ ID NO: 226; y SEQ ID NO: 227) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 82; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; y SEQ ID NO: 230) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab9, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab9 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 222 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 82 y el polinucleótido SEQ ID NO: 224 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab9 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab9 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab9 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab10

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 231).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 232).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
AGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 233).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTG
ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 234).

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

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 239; y SEQ ID NO: 240 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 94.

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de

la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 231 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 91; el polinucleótido SEQ ID NO: 232 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 92; el polinucleótido SEQ ID NO: 233 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 93; el polinucleótido SEQ ID NO: 234 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 94; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 236; y SEQ ID NO: 237) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 92; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 239; y SEQ ID NO: 240) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 94.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab10, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab10 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 232 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 92 y el polinucleótido SEQ ID NO: 234 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 94.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab10 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab10 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab10 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab11

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

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACTACCTAG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241).

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

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACTACCTAG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 242).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCC
TGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTATATGCAAT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTG
AATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCGTC
ACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 243).

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

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTATATGCAATGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGAATG
GTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC

TCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 244).

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

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; y SEQ ID NO: 250 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104.

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

de cadena ligera de la SEQ ID NO: 102; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; y SEQ ID NO: 250) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab11, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab11 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 242 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 102 y el polinucleótido SEQ ID NO: 244 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab11 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab11 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab11 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab12

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 251).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA

CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 252).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
GTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTACATGCAATG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTGTGA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG

CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 254).

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

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 251 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 111; el polinucleótido SEQ ID NO: 252 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112; el polinucleótido SEQ ID NO: 253 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 113; el polinucleótido SEQ ID NO: 254 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 259; y SEQ ID NO: 260) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab12, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab12 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 252 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112 y el polinucleótido SEQ ID NO: 254 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab12 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab12 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab12 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab13

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

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAG
ACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCC
TTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGA
TGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTG
GGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTT
ACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCTTTCGCCGGA
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 261).

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

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAG
ACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCC
TTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGA
TGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTG
GGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTT
ACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCTTTCGCCGGA
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC
CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT

CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC
ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACA
AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 262).

En otra realización de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten

en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCC
CTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCAATGCAATGTGG
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAA
TGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCT
CCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCG
GACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGGCCCGGGCAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 263).

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

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAATGGTG
ATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACAC
GGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGGCCCGGGCACCCTCGT
CACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC
CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG

ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 264).

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 266; y SEQ ID NO: 267 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122.

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 261 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 121; el polinucleótido SEQ ID NO: 262 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122; el polinucleótido SEQ ID NO: 263 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 123; el polinucleótido SEQ ID NO: 264 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 266; y SEQ ID NO: 267) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab13, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab13 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 262 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122 y el polinucleótido SEQ ID NO: 264 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab13 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab13 o fragmentos Fab de los

mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab13 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

Anticuerpo Ab14

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 271).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 272).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
AGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 273).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTG
ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT

CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 274).

En una realización adicional de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 275; SEQ ID NO: 276; y SEQ ID NO: 277 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 131 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 132.

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

La divulgación también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En una realización de la divulgación, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 271 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 131; el polinucleótido SEQ ID NO: 272 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 132; el polinucleótido SEQ ID NO: 273 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 133; el polinucleótido SEQ ID NO: 274 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 134; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 275; SEQ ID NO: 276; y SEQ ID NO: 277) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 131 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 132; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 278; SEQ ID NO: 279; y SEQ ID NO: 280) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 133 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 134.

En una realización preferente de la divulgación, los polinucleótidos de la divulgación comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab14, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab14 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 272 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 132 y el polinucleótido SEQ ID NO: 274 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 134.

Otra realización de la divulgación contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.* En una realización de la divulgación descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab14 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otra realización de la divulgación, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab14 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión de polinucleótidos de Ab14 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris.*

En una realización, la divulgación se dirige a un polinucleótido aislado que comprende un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de anticuerpo V_H anti CGRP seleccionada de las SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, 53,

63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o que codifica una variante del mismo en donde al menos un resto de marco conservado (resto FR) se ha sustituido con un aminoácido presente en la posición correspondiente en un polipéptido V_H de anticuerpo anti CGRP de conejo o una sustitución de aminoácido conservativa.

En otra realización, la divulgación se dirige a un polinucleótido aislado que comprende la secuencia polinucleotídica que codifica una secuencia de aminoácidos de anticuerpo V_L anti CGRP de las SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o que codifica una variante del mismo en donde al menos un resto de marco conservado (resto FR) se ha sustituido con un aminoácido presente en la posición correspondiente en un polipéptido V_L de anticuerpo anti CGRP de conejo o una sustitución de aminoácido conservativa.

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

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

También se contemplan células hospedadoras y vectores que comprenden dichos polinucleótidos.

La divulgación contempla además vectores que comprenden las secuencias polinucleotídicas que codifican las secuencias polipeptídicas de cadena pesada y ligera variables, así como las regiones determinantes de complementariedad individuales (CDR o regiones hipervariables), como se expone en el presente documento, así como células hospedadoras que comprenden dichas secuencias de vector. En una realización de la invención, la célula hospedadora es una célula de levadura. En otra realización de la invención, la célula hospedadora de levadura pertenece al género *Pichia*.

Exploración y aislamiento de linfocitos B

En una realización, la presente divulgación contempla la preparación y el aislamiento de una población clonal de linfocitos B específicos de antígeno que pueden usarse para aislar al menos una célula específica de antígeno de CGRP, que puede usarse para producir un anticuerpo monoclonal contra CGRP, que es específico de un antígeno de CGRP deseado, o una secuencia de nucleótidos correspondiente a dicho anticuerpo. Se enseñan métodos para preparar y aislar dicha población clonal de linfocitos B específicos de antígeno, por ejemplo, en la publicación de patente de los Estados Unidos nº US 2007/0269868 de Carvalho-Jensen *et al*., a cuya divulgación se hace referencia. También se enseñan en el presente documento en los ejemplos métodos para preparar y aislar dicha población clonal de linfocitos B específicos de antígeno. Se conocen en la técnica métodos para "enriquecer" una población celular por tamaño o densidad. Véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos 5.627.052. Estas etapas pueden usarse además del enriquecimiento de la población celular por especificidad de antígeno.

Métodos para humanizar anticuerpos

En otra realización, la presente divulgación contempla métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos. Se enseñan métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos que pueden aplicarse a anticuerpos anti CGRP, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos nº US 2009/0022659 de Olson *et al*., y en la patente de los Estados Unidos nº 7.935.340 de Garcia-Martinez *et al*., a cada una de cuyas divulgaciones se hace referencia.

Métodos para producir anticuerpos y fragmentos de los mismos

En otra realización, la presente invención contempla métodos para producir anticuerpos anti CGRP y fragmentos de los mismos según las reivindicaciones. Se enseñan métodos para producir anticuerpos anti CGRP y fragmentos de los mismos secretados de cepas poliploidales, preferentemente diploides o tetraploides de levadura competente para apareamiento, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos nº US 2009/0022659 de Olson *et al*., y en la patente de los Estados Unidos nº 7.935.340 de Garcia-Martinez *et al*., a cada una de cuyas divulgaciones se hace referencia.

Otros métodos para producir anticuerpos son bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, son bien conocidos ahora en la técnica métodos para producir anticuerpos quiméricos (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos nº 4.816.567 de Cabilly *et al*.; Morrison *et al*., P.N.A.S. Estados Unidos, 81:8651-55 (1984);

Neuberger, M.S. *et al*., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. *et al*., Nature, 312:643-46 (1984) a cada una de cuyas divulgaciones se hace referencia).

Del mismo modo, otros métodos para producir anticuerpos humanizados son ahora bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, patentes de los Estados Unidos nº 5.530.101, 5.585.089, 5.693.762 y 6.180.370 de Queen *et al*; patentes de los Estados Unidos nº 5.225.539 y 6.548.640 de Winter; patentes de los Estados Unidos nº 6.054.297, 6.407.213 y 6.639.055 de Carter *et al*; patente de los Estados Unidos nº 6.632.927 de Adair; Jones, P.T. *et al*, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., *et al*., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M, *et al*, Science, 239:1534-36 (1988) a cada una de cuyas divulgaciones se hace referencia).

También pueden producirse polipéptidos de anticuerpos de la divulgación que tienen especificidad de unión a CGRP construyendo, usando técnicas convencionales bien conocidas por los expertos habituales en la materia, un vector de expresión que contiene un operón y una secuencia de ADN que codifica una cadena pesada de anticuerpo en la que la secuencia de ADN que codifica las CDR necesarias para la especificidad del anticuerpo se obtiene de una fuente de células no humana, preferentemente, una fuente de linfocitos B de conejo, mientras que la secuencia de ADN que codifica las partes restantes de la cadena de anticuerpo se obtiene de una fuente de células humana.

Se produce un segundo vector de expresión utilizando los mismos medios convencionales bien conocidos por los expertos habituales en la materia, conteniendo dicho vector de expresión un operón y una secuencia de ADN que codifica una cadena ligera de anticuerpo en la que la secuencia de ADN que codifica las CDR necesarias para la especificidad del anticuerpo se obtiene de una fuente de células no humana, preferentemente, una fuente de linfocitos B de conejo, mientras que la secuencia de ADN que codifica las partes restantes de la cadena de anticuerpo se obtiene de una fuente de células humana.

Los vectores de expresión se transfectan en una célula hospedadora mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos habituales en la materia para producir una célula hospedadora transfectada, cultivándose dicha célula hospedadora transfectada mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos habituales en la materia para producir dichos polipéptidos de anticuerpos.

La célula hospedadora puede transfectarse juntamente con los dos vectores de expresión descritos anteriormente, el primer vector de expresión que contiene el ADN que codifica un operón y un polipéptido procedente de cadena ligera y el segundo vector que contiene ADN que codifica un operón y un polipéptido procedente de cadena pesada. Los dos vectores contienen diferentes marcadores seleccionables, pero preferentemente consiguen expresión sustancialmente igual de los polipéptidos de cadena pesada y ligera. Como alternativa, se puede usar un único vector, incluyendo el vector ADN que codifica los polipéptidos de cadena tanto pesada como ligera. Las secuencias codificantes para las cadenas pesadas y ligeras pueden comprender ADNc, ADN genómico, o ambos.

Las células hospedadoras para expresar los polipéptidos de anticuerpo pueden ser una célula bacteriana tal como *E. coli,* o una célula eucariota tal como *P. pastoris.* En una realización de la invención, puede usarse una célula de mamífero de un tipo bien definido para este fin, tal como una célula de mieloma, una línea celular de ovario de hámster chino (CHO), una línea celular NSO o una línea celular HEK293.

Los métodos generales por los que pueden construirse los vectores, todos los métodos de transfección necesarios para producir la célula hospedadora y los métodos de cultivo necesarios para producir los polipéptidos de anticuerpos de dichas células hospedadoras incluyen técnicas convencionales. Aunque, preferentemente, la línea celular utilizada para producir el anticuerpo es una línea celular de mamífero, como alternativa, se puede usar cualquier otra línea celular adecuada, tal como una cepa bacteriana procedente de *E. coli*, o una línea celular de levadura.

De forma similar, una vez producidos, los polipéptidos de anticuerpos se pueden purificar según procedimientos convencionales en la materia, tales como, por ejemplo, la filtración en flujo cruzado, precipitación con sulfato de amonio, cromatografía en columna de afinidad y similares.

Los polipéptidos de anticuerpos descritos en el presente documento también pueden usarse para el diseño y la síntesis de miméticos peptídicos o no peptídicos que serían útiles para las mismas aplicaciones terapéuticas que los polipéptidos de anticuerpos de la invención. Véase, por ejemplo, Saragobi *et al*, Science, 253:792-795 (1991).

Ensayos de exploración

La divulgación también incluye ensayos de exploración diseñados para ayudar en la identificación de enfermedades y trastornos asociados con CGRP en pacientes que mostraban síntomas de una enfermedad o un trastorno asociado con CGRP.

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

Otra realización de la divulgación proporciona un ensayo de diagnóstico o exploración para ayudar en el diagnóstico de enfermedades o trastornos asociados con CGRP en pacientes que muestran síntomas de una enfermedad o un trastorno asociado con CGRP identificado en el presente documento, que comprende ensayar el nivel de expresión de CGRP en una muestra biológica de dicho paciente usando un anticuerpo anti CGRP modificado postraduccionalmente o fragmento de unión del mismo. El anticuerpo anti CGRP o fragmento de unión del mismo puede modificarse postraduccionalmente para incluir un resto detectable tal como se ha expuesto previamente en la divulgación.

El nivel de CGRP en la muestra biológica se determina usando un anticuerpo anti CGRP modificado o fragmento de unión del mismo como se expone en el presente documento, y comparando el nivel de CGRP en la muestra biológica frente a un nivel convencional de CGRP (por ejemplo, el nivel en muestras biológicas normales). El experto en la materia entendería que puede existir algo de variabilidad entre muestras biológicas normales y tomaría en consideración cuando se evalúan los resultados. En una realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP de la invención pueden usarse para correlacionar los niveles de expresión de CGRP con un estadio particular de desarrollo canceroso. Un experto en la materia sería capaz de medir CGRP en numerosos objetos para establecer intervalos de expresión de CGRP que corresponden a estadios clínicamente definidos de desarrollo canceroso. Estos intervalos permitirán al experto en la materia medir CGRP en un sujeto al que se ha diagnosticado cáncer y correlacionar los niveles en cada sujeto con un intervalo que corresponde a un estadio de dicho cáncer. Un experto en la materia entendería que midiendo CGRP en el paciente a intervalos diferentes, puede determinarse la progresión del cáncer.

El ensayo anteriormente indicado también puede ser útil en la supervisión de una enfermedad o un trastorno, donde el nivel de CGRP obtenido en una muestra biológica de un paciente que se cree que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CGRP se compara con el nivel de CGRP en muestras biológicas previas del mismo paciente, para determinar si el nivel de CGRP en dicho paciente ha cambiado con, por ejemplo, un régimen de tratamiento.

La divulgación también se dirige a un método de captura de imágenes *in vivo* que detecta la presencia de células que expresan CGRP que comprende administrar una cantidad eficaz para el diagnóstico de una composición de diagnóstico. Dicha captura de imágenes *in vivo* es útil para la detección o captura de imágenes de tumores o metástasis que expresan CGRP, por ejemplo, y puede ser útil como parte de un programa de planificación para el diseño de un protocolo de tratamiento de cáncer eficaz. El protocolo de tratamiento puede incluir, por ejemplo, uno o más de radiación, quimioterapia, terapia de citocinas, terapia génica y terapia de anticuerpos, así como un anticuerpo anti CGRP o fragmento del mismo.

La presente divulgación proporciona además un kit para detectar la unión de un anticuerpo anti CGRP de la invención con CGRP. En particular, el kit puede usarse para detectar la presencia de un CGRP específicamente reactivo con un anticuerpo anti CGRP de la invención o un fragmento inmunorreactivo del mismo. El kit también puede incluir un anticuerpo unido a un sustrato, un anticuerpo secundario reactivo con el antígeno y un reactivo para detectar una reacción del anticuerpo secundario con el antígeno. Dicho kit puede ser un kit de ELISA y puede comprender el sustrato, anticuerpos primarios y secundarios cuando sea apropiado, y cualquier otro reactivo necesario tal como restos detectables, sustratos enzimáticos y reactivos de color, por ejemplo como se describe en el presente documento. El kit de diagnóstico también puede estar en forma de un kit de inmunotransferencia. El kit de diagnóstico también puede estar en forma de un kit quimioluminiscente (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). El kit de diagnóstico también puede ser un kit de detección basado en lantánidos (PerkinElmer, San Jose, CA).

Un especialista clínico experto entendería que una muestra biológica incluye, pero sin limitación, suero, plasma, orina, saliva, moco, líquido pleural, líquido sinovial y líquido cefalorraquídeo.

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

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP o fragmentos de los mismos según se reivindican son útiles para aliviar o reducir los síntomas de, o tratar, o prevenir, enfermedades y trastornos asociados con CGRP. Los anticuerpos anti CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de los mismos, así como combinaciones, también pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz a pacientes que necesitan tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con CGRP en forma de una composición farmacéutica como se describe en más detalle posteriormente.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP o fragmentos de los mismos según se reivindican son útiles para aliviar o reducir los síntomas de, o tratar, o prevenir, migrañas (con o sin aura), pérdida de peso, cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral, dolor, migrañas hemiplégicas, cefaleas en racimo, neuralgia migrañosa, cefaleas crónicas, cefaleas de tensión, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, cefaleas secundarias debidas a un problema estructural subyacente en la cabeza o el cuello, neuralgia craneal, cefaleas sinusales (tales como por ejemplo asociadas con sinusitis) y cefaleas o migrañas inducidas por alergia.

En una realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP o fragmentos de los mismos según se reivindican y/o

con un segundo agente, son útiles para aliviar o reducir los síntomas de, o tratar, o prevenir, el siguiente listado no limitante de enfermedades y trastornos: dolor, dolor inflamatorio, dolor por incisión postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor de cáncer, dolor de cáncer de huesos primario o metastásico, dolor por fractura, dolor crónico, dolor por fractura osteoporótica, dolor resultante de quemadura, osteoporosis, dolor de articulaciones gotosas, dolor abdominal, dolor asociado con crisis de anemia falciforme y otros dolores nocicépticos, así como carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cirrosis hepática, dolor neurogénico, dolor neuropático, dolor nocicéptico, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja, dolor neurogénico, osteoartritis o dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, neuropatía diabética, ciática, o dolor o dolor visceral asociado con: reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, colon irritable, colon espástico, colitis mucosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, periodo menstrual, parto, menopausia, prostatitis, pancreatitis, cólico renal, dismenorrea, cistitis, incluyendo cistitis intersticial (CI), cirugía asociada con el íleo, diverticulitis, peritonitis, pericarditis, hepatitis, apendicitis, colitis, colecistitis, endometriosis, pancreatitis aguda y/o crónica, infarto de miocardio, dolor de riñón, dolor pleural, prostatitis, dolor pélvico, traumatismo de un órgano, dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio crónico, fibromialgia, dolor irruptivo y dolor persistente, y dolor de cáncer que surge de neoplasia o de cáncer preferentemente seleccionado de uno o más de: adenocarcinoma en tejido glandular, blastoma en tejido embrionario de órganos, carcinoma en tejido epitelial, leucemia en tejidos que forman células sanguíneas, linfoma en tejido linfático, mieloma en médula ósea, sarcoma en tejido conectivo o de soporte, cáncer suprarrenal, linfoma relacionado con SIDA, anemia, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores carcinoides, cáncer de cuello uterino, quimioterapia, cáncer de colon, citopenia, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer hepatobiliar, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma, no Hodgkin, tumores del sistema nervioso, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de hueso, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario, tumores que metastatizan al hueso, tumores que se infiltran en el nervio y víscera hueca, tumores cerca de estructuras neurales. Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor visceral, preferentemente dolor visceral que surge de cáncer pancreático y/o metástasis en el abdomen. Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor somático, preferentemente dolor somático debido a uno o más de cáncer de hueso, metástasis en el hueso, dolor postquirúrgico, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP o fragmentos de los mismos según se reivindican, y/o con un segundo agente, son útiles para aliviar o reducir los síntomas de, o tratar, o prevenir, el siguiente listado no limitante de enfermedades y trastornos: cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP o fragmentos de los mismos según se reivindican y/o con un segundo agente, son útiles para aliviar o reducir los síntomas de, o tratar, o prevenir, el siguiente listado no limitante de enfermedades y trastornos: dolor neurogénico, neuropático o nocicéptico. El dolor neuropático puede incluir, pero sin limitación, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja y dolor neurogénico. En otras realizaciones preferidas, osteoartritis o dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, neuropatía diabética, ciática y otro dolor neuropático.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP o fragmentos de los mismos según se reivindican, y/o con un segundo agente, son útiles para aliviar o reducir los síntomas de, o tratar, o prevenir, el siguiente listado no limitante de enfermedades y trastornos: vejiga hiperactiva y otras afecciones urinarias, reflujo gastroesofágico y dolor visceral asociado con reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, periodo menstrual, parto, menopausia, prostatitis, prurito o pancreatitis. Además, los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de CGRP objeto pueden usarse solos o junto con otros agentes activos, por ejemplo, opioides y analgésicos no opioides tales como AINE para inducir analgesia o para potenciar la eficacia de otro analgésico o para prevenir o aliviar la tolerancia a un analgésico específico tal como morfina o analgésicos opioides relacionados. Una prueba del papel de CGRP en el bloqueo/inversión del desarrollo de analgesia inducida por morfina es el hecho de que se ha indicado que CGRP8-37 y el antagonista del receptor de CGRP (BIBN4096BS) evitan/invierten el desarrollo de tolerancia a la morfina - (Powell *et al*., 2000 J Brit J Pharmacol (131):875; Menard *et al*., 1996 J Neurosci (16):2342; Wang *et al*., 2009 FASEB J (23):2576; Wang *et al*., 2010 Pain (151):194)

Los anticuerpos objeto pueden combinarse potencialmente con cualquier analgésico opioide o AINE u otro analgésico, potencialmente otro anticuerpo, para aumentar o potenciar el tratamiento del dolor o para invertir o suprimir la tolerancia a un analgésico tal como un compuesto analgésico opioide. Esto puede permitir que dichos compuestos analgésicos se administren durante una duración más larga o a dosificaciones reducidas aliviando de este modo potencialmente efectos secundarios adversos asociados con los mismos.

La expresión "analgésico opioide" en el presente documento se refiere a todos los fármacos, naturales o sintéticos,

con acciones similares a la morfina. Los analgésicos opioides sintéticos y semisintéticos son derivados de cinco clases químicas de compuesto: fenantrenos; fenilheptilaminas; fenilpiperidinas; morfinanos; y benzomorfanos, todos los cuales están dentro del alcance de la expresión. Los analgésicos opioides ejemplares incluyen codeína, dihidrocodeína, diacetilmorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oximorfona, alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, fentanilo, sufentanilo, meperidina, metadona, nalbufina, propoxifeno y pentazocina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "AINE" se refiere a un compuesto antiinflamatorio no esteroideo. Los AINE se clasifican según su capacidad para inhibir ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 y ciclooxigenasa 2 son dos isoformas principales de ciclooxigenasa y la mayoría de AINE convencionales son inhibidores mixtos de las dos isoformas. La mayoría de AINE convencionales quedan dentro de una de las siguientes cinco categorías estructurales: (1) derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, naprosyn, diclofenaco y ketoprofeno; (2) derivados de ácido acético, tales como tolmetina y sulindaco; (3) derivados de ácido fenámico, tales como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; (4) derivados de ácido bifenilcarboxílico, tales como diflunisal y flufenisal; y (5) oxicams, tales como piroxim, sudoxicam e isoxicam. Se ha descrito otra clase de AINE que inhibe selectivamente ciclooxigenasa 2. Se han descrito inhibidores de Cox-2, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos nº 5.616.601; 5.604.260; 5.593.994; 5.550.142; 5.536.752; 5.521.213; 5.475.995; 5.639.780; 5.604.253; 5.552.422; 5.510.368; 5.436.265; 5.409.944; y 5.130.311, a cada una de las cuales se hace referencia. Determinados inhibidores de COX-2 ejemplares incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), rofecoxib, MK-966, nabumetona (profármaco para 6-MNA), nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, puede tomarse aspirina y/o paracetamol junto con el anticuerpo de CGRP o fragmento objeto. La aspirina es otro tipo de compuesto antiinflamatorio no esteroideo.

Las enfermedades y los trastornos ejemplares, no limitantes, que pueden tratarse y/o prevenirse mediante la administración de los anticuerpos de CGRP de la presente invención incluyen dolor resultante de cualquier afección asociado con dolor neurogénico, neuropático, inflamatorio, térmico o nocicéptico. Preferentemente el trastorno se asociará con CGRP aumentado en el sitio de dolor. En determinadas realizaciones de dolor neuropático, se tratan preferentemente afecciones indicadas de neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, distrofia simpática refleja y dolor neurogénico. En otras realizaciones, se trata preferentemente dolor de cáncer, en particular, dolor de cáncer de hueso, osteoartritis o dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, dolor por incisión postoperatorio, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporótica, osteoporosis, dolor de articulaciones gotosas, neuropatía diabética, ciática, dolores asociados con crisis de anemia falciforme, migraña y otro dolor neuropático y/o nocicéptico. Por tanto, la presente invención incluye métodos para tratar, prevenir y/o aliviar cualquier enfermedad o trastorno asociado con la actividad de CGRP o regulación positiva de CGRP (incluyendo cualquiera de las enfermedades, trastornos y afecciones ilustrativas mencionadas anteriormente) mediante el uso de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la invención. Los métodos terapéuticos de la presente divulgación comprenden administrar a un sujeto cualquier formulación que comprende un anticuerpo anti CGRP como se desvela en el presente documento o en asociación con otro agente activo.

El sujeto al que se administra la formulación farmacéutica puede ser, por ejemplo, cualquier ser humano o animal no humano que necesita dicho tratamiento, prevención y/o alivio, o que de otro modo aprovecharía la inhibición o atenuación de la actividad mediada por CGRP. Por ejemplo, el sujeto puede ser un individuo al que se diagnostica, o que se considera que está en riesgo de estar aquejado de cualquiera de las enfermedades o trastornos anteriormente mencionados. La presente divulgación incluye además el uso de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas desveladas en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención y/o alivio de cualquier enfermedad o trastorno asociado con la actividad de CGRP (incluyendo cualquiera de las enfermedades, trastornos o afecciones ilustrativas mencionadas anteriormente).

Administración

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

Los fragmentos Fab pueden administrarse cada dos semanas o menos, cada semana o menos, una vez al día o menos, múltiples veces al día y/o cada pocas horas. En una realización de la divulgación, un paciente recibe fragmentos Fab de 0,1 mg/kg a 40 mg/kg al día proporcionados en dosis divididas de 1 a 6 veces al día, o en una

forma de liberación sostenida, eficaz para obtener resultados deseados.

Debe entenderse que la concentración del anticuerpo o Fab administrado a un paciente dado puede ser mayor o menor que las concentraciones de administración ejemplares expuestas anteriormente en los párrafos [0552] y [0553].

Un experto en la materia sería capaz de determinar una dosificación y frecuencia de administración eficaces mediante experimentación rutinaria, guiada, por ejemplo, por la divulgación en el presente documento y las enseñanzas en Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., y Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., y Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Filadelfia: Lippincott Williams y Wilkins; y Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Filadelfia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams y Wilkins.

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

Una "composición farmacéutica" se refiere a una composición química o biológica adecuada para la administración a un mamífero. Dichas composiciones pueden formularse específicamente para la administración mediante una o más de varias vías, incluyendo, pero sin limitación, bucal, epicutánea, epidural, inhalación, intraarterial, intracardial, intracerebroventricular, intradérmica, intramuscular, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraespinal, intratecal, intravenosa, oral, parenteral, rectal, mediante un enema o supositorio, subcutánea, subdérmica, sublingual, transdérmica y transmucosa. Además, la administración puede producirse por medio de inyección, polvo, líquido, gel, gotas, u otros medios de administración.

En una realización de la divulgación, los anticuerpos anti CGRP descritos en esta memoria, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, pueden administrarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos. Dichos agentes activos incluyen agentes analgésicos, antihistamínicos, antipiréticos, antiinflamatorios, antibióticos, antivíricos y anticitocinas. Los agentes activos incluyen agonistas, antagonistas y moduladores de TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN-α, IFN-γ, BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), Hepcidina, incluyendo anticuerpos reactivos contra cualquiera de los anteriores, y anticuerpos reactivos contra cualquiera de sus receptores. Los agentes activos también incluyen, pero sin limitación, Ácidos 2-arilpropiónicos, Aceclofenaco, Acemetacina, Ácido acetilsalicílico (aspirina), Alclofenaco, Alminoprofeno, Amoxiprina, Ampirona, Ácidos arilalcanoicos, Azapropazona, Benorilato, Benoxaprofeno, Bromfenaco, Carprofeno, Celecoxib, Salicilato de magnesio de colina, Clofezona, Inhibidores de COX-2, Dexibuprofeno, Dexketoprofeno, Diclofenaco, Diflunisal, Droxicam, Etenzamida, Etodolaco, Etoricoxib, Faislamina, ácidos fenámicos, Fenbufeno, Fenoprofeno, Ácido flufenámico, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ibuproxam, Indometacina, Indoprofeno, Kebuzona, Cetoprofeno, Ketorolaco, Lomoxicam, Loxoprofeno, Lumiracoxib, Salicilato de magnesio, Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico, Meloxicam, Metamizol, Salicilato de metilo, Mofebutazona, Nabumetona, Naproxeno, Ácidos N-arilantranílicos, Factor de crecimiento nervioso (NGF), Oxametacina, Oxaprozina, Oxicams, Oxifenbutazona, Parecoxib, Fenazona, Fenilbutazona, Fenilbutazona, Piroxicam, Pirprofeno, profenos, Proglumetacina, Derivados de pirazolidina, Rofecoxib, Salicilato de salicilo, Salicilamida, Salicilatos, Sustancia P, Sulfinpirazona, Sulindaco, Suprofeno, Tenoxicam, Ácido tiaprofénico, Ácido tolfenámico, Tolmetina y Valdecoxib.

Un antihistamínico puede ser cualquier compuesto que se oponga a la acción de la histamina o su liberación de células (por ejemplo, mastocitos). Los antihistamínicos incluyen, pero sin limitación, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, betatastina, bromfeniramina, buclicina, cetiricina, análogos de cetiricina, clorfeniramina, clemastina, CS 560, ciproheptadina, desloratadina, dexclorfeniramina, ebastina, epinastina, fexofenadina, HSR 609, hidroxicina, levocabastina, loratidina, metescopolamina, mizolastina, norastemizol, fenindamina, prometacina, pirilamina, terfenadina y tranilast.

Los antibióticos incluyen, pero sin limitación, Amikacina, Aminoglucósidos, Amoxicilina, Ampicilina, Ansamicinas, Arsfenamina, Azitromicina, Azlocilina, Aztreonam, Bacitracina, Carbacefem, Carbapenems, Carbenicilina, Cefaclor, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefalotina, Cefalotina, Cefamandol, Cefazolina, Cefdinir, Cefditoren, Cefepima, Cefixima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefoxitina, Cefpodoxima, Cefprozilo, Ceftazidima, Ceftibuteno, Ceftizoxima, Ceftobiprol, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cefalosporinas, Cloranfenicol, Cilastatina, Ciprofloxacina, Claritromicina, Clindamicina, Cloxacilina, Colistina, Co-trimoxazol, Dalfopristina, Demeclociclina, Dicloxacilina, Diritromicina, Doripenem, Doxiciclina, Enoxacina, Ertapenem, Eritromicina, Etambutol, Flucloxacilina, Fosfomicina, Furazolidona, Ácido fusídico, Gatifloxacina, Geldanamicina, Gentamicina, Glucopéptidos, Herbimicina, Imipenem, Isoniacida, Kanamicina, Levofloxacina, Lincomicina, Linezolida, Lomefloxacina, Loracarbef, Macrólidos, Mafenida, Meropenem, Meticilina, Metronidazol, Mezlocilina, Minociclina, Monobactamas, Moxifloxacina, Mupirocina, Nafcilina, Neomicina, Netilmicina, Nitrofurantoína, Norfloxacina, Ofloxacina, Oxacilina, Oxitetraciclina, Paromomicina, Penicilina, Penicilinas, Piperacilina, Platensimicina, Polimixina B, Polipéptidos, Prontosil, Pirazinamida, Quinolonas, Quinupristina, Rifampicina, Rifampina, Roxitromicina, Espectinomicina, Estreptomicina, Sulfacetamida, Sulfametizol, Sulfanilimida, Sulfasalazina, Sulfisoxazol, Sulfonamidas, Teicoplanina, Telitromicina, Tetraciclina, Tetraciclinas,

Ticarcilina, Tinidazol, Tobramicina, Trimetoprim, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Troleandomicina, Trovafloxacina y Vancomicina.

Los agentes activos también incluyen Aldosterona, Beclometasona, Betametasona, Corticoesteroides, Cortisol, Acetato de cortisona, Acetato de desoxicorticosterona, Dexametasona, Acetato de fludrocortisona, Glucocorticoides, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona, Esteroides y Triamcinolona. También se contempla cualquier combinación adecuada de estos agentes activos.

Un "excipiente farmacéutico" o un "excipiente farmacéuticamente aceptable" es un vehículo, habitualmente un líquido, en el que se formula un agente terapéutico activo. En una realización de la divulgación, el agente terapéutico activo es un anticuerpo humanizado descrito en esta memoria, o uno o más fragmentos del mismo. El excipiente en general no proporciona ninguna actividad farmacológica a la formulación, aunque puede proporcionar estabilidad química y/o biológica, y características de liberación. Se pueden encontrar formulaciones ilustrativas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª ed., Grennaro, A., Ed., 1995, al que se hace referencia.

Como se utiliza en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción que son fisiológicamente compatibles. En una realización, el vehículo es adecuado para la administración parenteral. Como alternativa, el vehículo puede ser adecuado para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular u sublingual. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la materia. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los compuestos activos complementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

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

En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico en la composición. Puede producirse absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante la inclusión en la composición de un agente que retarde la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Por otra parte, el polipéptido alcalino puede formularse en una formulación de liberación temporal, por ejemplo, en una composición que incluya un polímero de liberación lenta. Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos que protegerán el compuesto contra la liberación rápida, tales como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como acetato de etilen vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico y copolímeros polilácticos, poliglicólicos (PLG). Los expertos en la materia conocen muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones.

Para cada una de las realizaciones enumeradas, los compuestos se pueden administrar en una diversidad de formas de dosificación. Se contempla cualquier forma de dosificación biológicamente aceptable conocida por expertos habituales en la materia, y combinaciones de las mismas. Los ejemplos de dichas formas de dosificación incluyen, sin limitación, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos, gránulos, partículas, micropartículas, gránulos dispersables, obleas, inhaladores, inhaladores en aerosol, parches, inhaladores en partículas, implantes, implantes de depósito, inyectables (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos e intradérmicos), infusiones, y combinaciones de los mismos.

La descripción anterior de diversas realizaciones ilustradas de la invención no pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa desvelada. Aunque se describen en el presente documento realizaciones específicas de, y ejemplos para, la invención para fines ilustrativos, son posibles diversas modificaciones equivalentes en el alcance de la invención, como reconocerán los expertos en la materia relevante. Las enseñanzas proporcionadas en el presente documento de la invención pueden aplicarse a otros fines, distintos de los ejemplos descritos anteriormente.

En consecuencia, la invención no está limitada por la divulgación, sino que en su lugar el alcance de la invención debe determinarse completamente por las siguientes reivindicaciones.

La invención puede ponerse en práctica de formas distintas a las descritas particularmente en la descripción y ejemplos anteriores.

Ciertas enseñanzas relacionadas con los métodos para obtener una población clonal de linfocitos B específicos de

antígeno se desvelaron en la solicitud provisional de patente de EE.UU. nº 60/801,412, presentada el 19 de mayo de 2006, a cuya divulgación se hace referencia.

Determinadas enseñanzas relacionadas con la humanización de anticuerpos monoclonales procedentes de conejo y modificaciones de secuencia preferidas para mantener afinidad de unión a antígeno se desvelaron en la solicitud internacional nº PCT/US2008/064421, correspondiente a la Publicación Internacional nº WO/2008/144757, titulada "Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies", presentada el 21 de mayo de 2008, a cuya divulgación se hace referencia.

Se desvelaron determinadas enseñanzas relacionadas con la producción de anticuerpos o fragmentos de los mismos usando levadura competente para apareamiento y métodos correspondientes en la solicitud de patente de los Estados Unidos nº 11/429.053, presentada el 8 de mayo de 2006, (publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos nº US2006/0270045), a cuya divulgación se hace referencia.

Se desvelan determinados polinucleótidos y polipéptidos de anticuerpos de CGRP en el listado de secuencias que acompaña la presente presentación de solicitud de patente, y la divulgación de dicho listado de secuencias se incorpora a esta memoria por referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo realizar y utilizar la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que se considera la invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, concentraciones, etc.) pero deberían tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. Salvo que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados; y la presión está en o cerca de la atmosférica.

Ejemplos

Ejemplo 1 Preparación de anticuerpos que se unen con CGRP

Usando el protocolo de selección de anticuerpos descrito en el presente documento, se puede generar un panel exhaustivo de anticuerpos.

Estrategia de inmunización

Los conejos se inmunizaron con CGRPα humano (American Peptides, Sunnyvale CA y Bachem, Torrance CA). La inmunización consistió en una primera inyección subcutánea (sc) de 100 µg de antígeno mezclados con 100 µg de KLH en adyuvante completo de Freund (CFA) (Sigma) seguido de dos refuerzos, con dos semanas de diferencia que contenían cada uno 50 µg de antígeno mezclados con 50 µg en adyuvante incompleto de Freund (IFA) (Sigma). Se tomaron muestras de los animales el día 55 y los títulos de suero se determinaron mediante ELISA (reconocimiento de antígenos) y mediante inhibición del aumento de AMPc conducido por CGRP en SK-N-MC.

Evaluación del título de selección de anticuerpos

Para identificar y caracterizar anticuerpos que se unen con CGRPα humano, se ensayaron soluciones que contenían anticuerpos mediante ELISA. En resumen, se recubrieron placas recubiertas con estreptavidina (Thermo Scientific) con CGRPα humano biotinilado en el extremo N (50 µl por pocillo, 1 µg/ml) diluido en tampón de ELISA (gelatina de piel de pescado al 0,5 % en PBS pH 7,4), durante aproximadamente 1 h a temperatura ambiente o, como alternativa, durante una noche a 4 ºC. Las placas se bloquearon después adicionalmente con tampón de ELISA durante una hora a temperatura ambiente y se lavaron usando tampón de lavado (PBS, tween 20 0,05 %). Las muestras de suero ensayadas se diluyeron en serie usando tampón de ELISA. Se transfirieron cincuenta microlitros de muestras de suero diluidas a los pocillos y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Después de esta incubación, la placa se lavó con tampón de lavado. Para el revelado, se añadió un Fc-HARP específico anti conejo (dilución 1:5000 en tampón de ELISA) a los pocillos y se incubó durante 45 min a TA. Después de una etapa de lavado 3x con solución de lavado, la placa se reveló usando sustrato de TMB durante dos minutos a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió usando HCl 0,5 M. La absorbancia del pocillo se leyó a 450 nm.

Determinación del título de muestras de suero mediante actividad funcional (inhibición de los niveles de AMPc conducidos por CGRP)

Para identificar y caracterizar anticuerpos con actividad funcional, se realizó un ensayo de inhibición del aumento conducido por CGRP de los niveles de AMPc usando electroquimioluminiscencia (Meso Scale Discovery, MSD). En resumen, las preparaciones de anticuerpos para ensayar se diluyeron en serie en tampón de ensayo de MSD (Hepes, MgCl2, bloqueador A 1 mg/ml pH 7,3, Meso Scale Discovery) en una placa de poliestireno de fondo redondo de 96 pocillos (Costar). A esta placa, se añadió CGRPα humano (10ng/ml de concentración final) diluido en ensayo de MSD y se incubó durante una hora a 37C. Se usaron controles apropiados como ha sugerido el fabricante del kit de ensayo. Se desprendieron células de neuroepitelioma humano (SK-N-MC, ATCC) usando una solución de EDTA (5 mM en PBS) y se lavaron usando medios de cultivo (MEM, FBS 10 %, antibióticos) por centrifugación. El número de células se ajustó a 2 millones de células por ml en tampón de ensayo y se añadió IBMX (3-isobutil-1metilxantina,

Sigma) hasta una concentración final de 0,2 mM justo antes de cargar las células en una placa de ensayo de AMPc. Después de incubarse la solución de CGRPα humano y anticuerpos durante una hora, se transfirieron 20 microlitros de solución que contenía células a la placa de ensayo de AMPc. Todas las muestras ensayadas se procesaron por duplicado con controles apropiados. Se añadieron diez microlitros de células a los pocillos y la placa se incubó durante 30 minutos con agitación a temperatura ambiente. Aunque las células se incubaron con la solución de CGRP, la solución de terminación se preparó realizando una solución 1:200 de AMPc marcado con TAG (MSD) en tampón de lisis (MSD). Para detener la incubación de células-CGRP, se añadieron 20 microlitros de solución de terminación a las células y la placa se incubó durante una hora con agitación a temperatura ambiente. El tampón de lectura (MSD) se diluyó cuatro veces con agua y se añadieron 100 microlitros a todos los pocillos en la placa. La placa se leyó después usando un Sector Imager 2400 (MSD) y el software Prism se usó para ajuste de datos y determinación de CI50.

Recogida de tejidos

Una vez que se hubieron establecido los títulos aceptables, se sacrificaron los conejos. Se recogieron el bazo, ganglios linfáticos y sangre completa y se procesaron de la siguiente manera:

El bazo y los ganglios linfáticos se procesaron en una única suspensión celular disasociando el tejido y presionando a través de una malla de alambre estéril a 70 µm (Fisher) con un émbolo de una jeringa de 20 cm^3. Las células se recogieron en PBS. Las células se lavaron dos veces por centrifugación. Después del último lavado, la densidad celular se determinó mediante azul de tripano. Las células se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos; el sobrenadante se descartó. Las células se resuspendieron en el volumen apropiado de dimetil sulfóxido al 10 % (DMSO, Sigma) en FBS (Hyclone) y se distribuyeron a 1 ml/vial. Los viales se almacenaron a -70 °C en una cámara de congelación lenta durante 24 horas y se almacenaron en nitrógeno líquido.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mezclando sangre completa con partes iguales del medio bajo en glucosa descrito anteriormente sin FBS. Se superpusieron 35 ml de la mezcla de sangre completa en 8 ml de Lympholyte de conejo (Cedarlane) en un tubo cónico de 45 ml (Corning) y se centrifugaron durante 30 minutos a 2500 rpm a temperatura ambiente sin frenos. Después de la centrifugación, las capas de PBMC se retiraron cuidadosamente usando una pipeta de vidrio Pasteur (VWR), se combinaron y se colocaron en un vial de 50 ml limpio. Las células se lavaron dos veces con el medio modificado descrito anteriormente por centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente y la densidad celular se determinó mediante azul de tripano. Después del último lavado, las células se resuspendieron en un volumen apropiado de medio de DMSO/FBS 10 % y se congelaron como se ha descrito anteriormente.

Selección de linfocitos B, enriquecimiento y condiciones de cultivo

El día de establecimiento de cultivo de linfocitos B, se descongelaron viales de PBMC, esplenocitos o ganglios linfáticos para su uso. Los viales se retiraron del tanque LN2 y se colocaron en un baño de agua a 37 °C hasta que se descongelaron. Los contenidos de los viales se transfirieron a un tubo de centrífuga cónico de 15 ml (Corning) y se añadieron lentamente al tubo 10 ml de RPMI modificado descrito anteriormente. Las células se centrifugaron durante 5 minutos a 2000 rpm y se descartó el sobrenadante. Las células se resuspendieron en 10 ml de medio nuevo. La densidad y viabilidad celular se determinaron mediante azul de tripano.

a) El siguiente protocolo se usó para Ab1 y Ab13

Las células se premezclaron con el CGRPα humano biotinilado de la siguiente manera. Las células se lavaron de nuevo y se resuspendieron a 1E07 células/80 µl de medio. Se añadió CGRPα humano biotinilado a la suspensión celular a la concentración final de 5 ug/ml y se incubó durante 30 minutos a 4 °C. Se retiró CGRPα humano biotinilado realizando dos lavados de 10 ml usando PBF [PBS sin Ca/Mg (Hyclone), ácido etilendiamintetraacético 2 mM (EDTA), seroalbúmina bovina (BSA) 0,5 % (Sigma-sin biotina)]. Después del segundo lavado, las células se resuspendieron a 1E07 células/80 µl de PBF y se añadieron 20 µl de perlas de estreptavidina MACS® (Miltenyi Biotech, Auburn CA) por cada 10E7 células a la suspensión celular. Las células y perlas se incubaron a 4 °C durante 15 minutos y se lavaron una vez con 2 ml de PBF por cada 10E7 células.

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

Se precargó CGRPα humano biotinilado en las perlas de estreptavidina de la siguiente manera. Se mezclaron setenta y cinco microlitros de perlas de estreptavidina (Milteny Biotec, Auburn CA) con huCGRPα biotinilado en el extremo N (10 ug/ml de concentración final) y 300 µl de PBF. Esta mezcla se incubó a 4 °C durante 30 min y se retiró CGRPα humano biotinilado no unido usando una columna de separación MACS® (Miltenyi Biotec, con un aclarado de 1 ml para retirar el material sin unir. Después se extrajo material con el émbolo, luego se usó para resuspender células de lo anterior en 100 ul por cada 1E7 células, la mezcla se incubó después a 4 °C durante 30 min y se lavó una vez con 10 ml de PBF.

Para los protocolos tanto a) como b) se aplicó lo siguiente: Tras el lavado, se volvieron a suspender las células en 500 µl de FACS y se apartaron. Se preaclaró una columna MACS® MS (Miltenyi Biotec, Auburn CA) con 500 ml de PBF en un soporte magnético (Milteni). Se aplicó la suspensión celular a la columna a través de un prefiltro, y se

recogió la fracción sin unir. La columna se lavó con 2,5 ml de tampón PBF. La columna se retiró del soporte magnético y se colocó en un tubo eppendorf de 1,5 ml limpio, estéril. Se añadió 1 ml de tampón a la parte superior de la columna y se recogieron células con selección positiva. El rendimiento y la viabilidad de la fracción celular positiva se determinaron mediante tinción con azul de tripano. La selección positiva produjo un promedio de 1 % de la concentración celular de partida.

Se estableció una exploración celular piloto para proporcionar información sobre niveles de siembra para el cultivo. Las placas se sembraron a 10, 25, 50, 100 o 200 linfocitos B enriquecidos/pocillo. Además, cada pocillo contenía 50.000 células/pocillo de células EL-4.B5 (5.000 Rads) y un nivel apropiado de sobrenadante de linfocitos T de conejo activado *(*véase publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos nº 20070269868)(que varía de 1-5 % dependiendo de la preparación) en medio RPMI modificado alto en glucosa a un volumen final de 250 µl/pocillo. Los cultivos se incubaron durante 5 a 7 días a 37 °C en CO_2 4 %.

Exploración de cultivo de linfocitos B mediante reconocimiento de antígenos (ELISA)

Para identificar pocillos que producen anticuerpos anti CGRPα humano, el mismo protocolo como se ha descrito anteriormente para determinación de título de muestras de suero mediante reconocimiento de antígenos (ELISA) se ha usado con los siguientes cambios. En resumen, las placas recubiertas con neutravidina se recubrieron con una mezcla de CGRPα humano biotinilado en el extremo tanto N como C (50 µl por pocillo, 1 µg/ml cada uno). Las muestras de sobrenadante de linfocitos B (50 µl) se ensayaron sin dilución previa.

Identificación de actividad funcional en sobrenadantes de linfocitos B usando producción de AMPc conducida por CGRP

Para determinar la actividad funcional contenida en sobrenadantes de linfocitos B, se usó un procedimiento similar al descrito para la determinación de título funcional de muestras de suero con las siguientes modificaciones. En resumen, se usó sobrenadante de linfocitos B (20 µl) en lugar de las muestras de suero policlonales diluidas.

Aislamiento de linfocitos B específicos de antígeno

Las placas que contenían pocillos de interés se retiraron de -70 °C, y las células de cada pocillo se recuperaron usando cinco lavados de 200 microlitros de medio (RPMI completo al 10 %, BME 55 µM) por pocillo. Las células recuperadas se sedimentaron mediante centrifugación y el sobrenadante se retiró cuidadosamente. Las células sedimentadas se resuspendieron en 100 µl de medio. Para identificar células que expresan anticuerpos, se recubrieron perlas magnéticas de estreptavidina (dynabeads M280, Invitrogen) con una combinación de CGRPα humano biotinilado tanto N como C terminal. Se optimizaron lotes de CGRPα biotinilados individuales mediante dilución en serie. Después se mezclaron cien microlitros que contenían aproximadamente 4x10E7 perlas recubiertas con las células resuspendidas. A esta mezcla se añadieron 15 microlitros de FITC-IgG H&L de cabra anticonejo (Jackson Immunoresearch) diluido 1:100 en medio.

Se retiraron veinte microlitros de suspensión de células/perlas/H&L anticonejo y se distribuyeron gotas de 5 microlitros en un portaobjetos de vidrio de un pocillo previamente tratado con Sigmacote (Sigma) que suman de 35 a 40 gotas por portaobjetos. Se usó una barrera impermeable de aceite de parafina (JT Baker) para sumergir las gotas, y el portaobjetos se incubó durante 90 minutos a 37 °C en un incubador de CO2 al 4 % en la oscuridad.

Pueden identificarse linfocitos B que producen anticuerpo mediante el anillo fluorescente alrededor producido por la secreción de anticuerpos, reconocimiento del antígeno biotinilado asociado a perlas y posterior detección por el reactivo de detección de IgG fluorescente. Una vez que se hubo identificado una célula de interés, esta se recuperó mediante un micromanipulador (Eppendorf). La célula individual que sintetiza y exporta el anticuerpo se transfirió a un tubo de microcentrífuga, se congeló usando hielo seco y se almacenó a -70 °C.

Amplificación y determinación de secuencia de secuencias de anticuerpos de linfocitos B específicos de antígenos

Se recuperaron secuencias de anticuerpos usando un método basado en RT-PCR combinado de un linfocito B aislado individual. Se diseñaron cebadores que contienen enzimas de restricción para hibridar en regiones conservadas y constantes de los genes de inmunoglobulina diana (pesada y ligera), tales como secuencias de inmunoglobulina de conejo, y se usó una recuperación de PCR anidada de dos etapas para amplificar la secuencia de anticuerpo. Se analizaron amplicones de cada pocillo para recuperación e integridad de tamaño. Los fragmentos resultantes se digieren después con AluI para identificación de la clonalidad de secuencia. Las secuencias idénticas presentaron un patrón de fragmentación común en sus análisis electroforéticos. Los fragmentos de amplicón de cadena pesada y ligera originales se digirieron usando los sitos de enzimas de restricción contenidos en los cebadores de PCR y se clonaron en un vector de expresión. Se amplificó y purificó vector que contenía fragmentos de ADN subclonados. La secuencia de las cadenas pesadas y ligeras subclonadas se verificaron antes de la expresión.

Producción recombinante de anticuerpo monoclonal de especificidad de antígeno y/o propiedades funcionales deseadas

Para determinar la especificidad de antígeno y las propiedades funcionales de anticuerpos recuperados de linfocitos B específicos, se transfectaron vectores que conducían la expresión de las secuencias de cadena pesada y ligera emparejadas deseadas en células HEK-293.

Reconocimiento de antígenos de anticuerpos recombinantes mediante ELISA

Para caracterizar anticuerpos expresados recombinantes por su capacidad para unirse con CGRPα humano, se ensayaron soluciones que contenían anticuerpos mediante ELISA. Todas las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente. En resumen, se recubrieron placas Immulon IV (Thermo Scientific) con una solución que contiene CGRPα (1 ut/ml en PBS) durante 2 horas. Después se lavaron placas recubiertas con CGRPα tres veces en tampón de lavado (PBS, Tween-20 0,05 %). Las placas se bloquearon después usando una solución de bloqueo (PBS, gelatina de piel de pescado 0,5 %, Tween-20 0,05 %) durante aproximadamente una hora. La solución de bloqueo se retiró después y las placas se incubaron después con una serie de diluciones del anticuerpo que se ensaya durante aproximadamente una hora. Al final de esta incubación, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado y se incubó adicionalmente con un anticuerpo secundario que contenía solución (fragmento F(ab')2 affinipure de cabra anti IgG humano conjugado con peroxidasa, específico de fragmento Fc (Jackson Immunoresearch) durante aproximadamente 45 minutos y se lavó tres veces. En ese punto se añadió una solución de sustrato (sustrato de TMB peroxidasa, BioFx) y se incubó durante 3 a 5 minutos en la oscuridad. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución que contenía HCl (0,5 M) y la placa se leyó a 450 nm en un lector de placas.

Resultados: Las Figuras 15-18 demuestran que los anticuerpos anti CGRP Ab1-Ab14 se unen a y reconocen CGRPα.

Caracterización funcional de anticuerpos recombinantes por modulación de niveles intracelulares de AMPc conducidos por CGRP y reactividad cruzada con ratas

Para caracterizar un anticuerpo expresado recombinante para determinar su capacidad de inhibir el ensayo de niveles celulares aumentados de AMPc mediado por CGRPα, se usó un kit de ensayo de electroquimioluminiscencia (Meso Scale Discovery, MSD). En resumen, las preparaciones de anticuerpos para ensayar se diluyeron en serie en tampón de ensayo de MSD (Hepes, MgCl2, bloqueador A 1 mg/ml pH 7,3, Meso Scale Discovery) en una placa de poliestireno de fondo redondo de 96 pocillos (Costar). A esta placa, se añadió CGRPα humano (25 ng/ml de concentración final) diluido en tampón de ensayo MSD y se incubó durante una hora a 37 °C. Se usaron controles apropiados como ha sugerido el fabricante del kit de ensayo. Se desprendieron células de neuroepitelioma humano (SK-N-MC, ATCC) usando una solución de EDTA (5 mM) y se lavaron usando medios de cultivo (MEM, FBS 10 %, antibióticos) por centrifugación. El número de células se ajustó a 2 millones de células por ml en tampón de ensayo, e IBMX (3-Isobutil-1-Metilxantina, 50 mM Sigma) se añadió hasta una concentración final de 0,2 mM justo antes de cargar las células en la placa de ensayo de AMPc. La solución de CGRPα humano y anticuerpos se incubó durante una hora, después de lo cual se transfirieron 20 microlitros de solución que contenía células a la placa de ensayo de AMPc. Todas las muestras ensayadas se procesaron por duplicado con controles apropiados. Se añadieron diez microlitros de células a los pocillos y la placa se incubó durante 30 minutos con agitación. Aunque las células se incubaron con la solución de CGRP, la solución de terminación se preparó realizando una solución 1:200 de AMPc marcado con TAG (MSD) en tampón de lisis (MSD). Para detener la incubación de células-CGRP, se añadieron 20 microlitros de solución de terminación a las células y la placa se incubó durante una hora con agitación. El tampón de lectura (MSD) se diluyó cuatro veces con agua y se añadieron 100 microlitros a todos los pocillos en la placa. La placa se leyó después usando un Sector Imager 2400 (MSD) y el software Prism se usó para ajuste de datos y determinación de CI50.

Para ensayar la capacidad de los anticuerpos recombinantes para antagonizar CGRPβ humano se realizó un ensayo similar con la sustitución del agonista de CGRP (CGRPβ 10 ng/ml de concentración final). Se realizó evaluación de los anticuerpos recombinantes para reconocer e inhibir la generación de AMPc mediada por CGRP de rata usando CGRP de rata (5 ng/ml de concentración final) y la línea celular L6 de rata (ATCC).

Resultados: Las Figuras 19-37 demuestran que los anticuerpos anti CGRP Ab1-Ab14 inhiben CGRPα, CGRPβ y los niveles celulares aumentados de AMPc mediados por CGRP de rata.

Ejemplo 2: Producción enzimática de fragmentos Fab

Se realizaron digestiones de papaína usando papaína inmovilizada (Thermo/Pierce) según las instrucciones del fabricante. En resumen, se incubaron anticuerpos purificados en un tampón que contenía cisteína/HCl con papaína inmovilizada a 37 °C con agitación suave. La digestión se supervisó tomando una alícuota y analizando usando SDS-PAGE para escisión de la cadena pesada. Para detener la reacción, la papaína inmovilizada se centrifugó y se lavó usando Tris 50 mM pH 7,5 y se filtró. Se retiraron anticuerpo de longitud completa y fragmentos Fc sin digerir usando una columna de MabSelectSure (GE).

Ejemplo 3 Expresión de células de levadura

Construcción de vectores de expresión de *Pichia pastoris* para cadena pesada y ligera.

Los fragmentos de cadena ligera y pesada humanizados se sintetizaron comercialmente y se subclonaron en un vector de expresión pGAP. El vector de expresión pGAP usa el promotor de GAP para conducir la expresión de la cadena de inmunoglobulina y la secuencia líder de seroalbúmina humana (HSA) para exportación. Además, Este vector contiene elementos habituales tales como un origen bacteriano de replicación y una copia del gen de resistencia a kanamicina que confiere resistencia al antibiótico G418 en *P. pastoris*. G418 proporciona un medio de selección para cepas que contienen el vector de expresión deseado integrado en su genoma.

Transformación de vectores de expresión en cepas hospedadoras met1 y lys3 haploides de *Pichia pastoris*

Todos los métodos usados para transformación de cepas de *P. pastoris* haploides y manipulación del ciclo sexual de *P. pastoris* se realizaron como se describe en Pichia Protocols (Methods in Molecular Biology Higgings, DR, y Cregg, JM, Eds. 1998. Humana Press, Totowa, NJ). Antes de la transformación cada vector se linealizó en las secuencias promotoras de GAP para dirigir la integración del vector en el locus del promotor de GAP del genoma de *P. pastoris*. Se transfectaron cepas haploides usando electroporación y se seleccionaron transformantes exitosos en placas de agar G418 de YPDS (extracto de levadura, dextrosa de peptona con sorbitol). Se determinaron los números de copias de genes de cadena pesada y ligera para cepas haploides mediante análisis de transferencia de Southern. Después las cepas haploides se aparearon y seleccionaron para determinar su capacidad para crecer en ausencia de los marcadores de aminoácidos (es decir, Lys y Met). Después los clones diploides resultantes se sometieron a una transferencia de Southern final para confirmar los números de copias de genes de cadena pesada y ligera. Se seleccionó un clon que expresaba el anticuerpo de interés usando bionsensores de Proteína A de interferometría de biocapas para supervisar la expresión (Octet, ForteBio).

Ejemplo 4 Expresión de Ab3, Ab6 y Ab14 en Pichia pastoris

Se prepararon tres cepas de *Pichia* para expresión de anticuerpo de longitud completa. Para todas las cepas de expresión de anticuerpos de longitud completa, se crearon cepas haploides y se aparearon posteriormente. Una cepa haploide expresó secuencia de cadena ligera de longitud completa y otra cepa haploide expresó la secuencia de cadena pesada de longitud completa. Cada cepa diploide se usó para generar un banco de células de investigación y se usó para expresión en un biorreactor.

En primer lugar se expandió un inóculo usando el banco de células de investigación usando medio comprendido por los siguientes nutrientes (% p/v): extracto de levadura al 3 %, dextrosa anhídrida al 4 %, YNB al 1,34 %, biotina al 0,004 % y fosfato potásico 100 mM. Para generar el inóculo para los fermentadores, el banco de células se expandió durante aproximadamente 24 horas en un incubador de agitación a 30 °C y 300 rpm. Después se añadió un inóculo al 10 % a vasos de 2,5 l de volumen de trabajo Labfors que contenían 1 l de medio de cultivo estéril. El medio de cultivo estaba comprendido por los siguientes nutrientes: sulfato de potasio 18,2 g/l, fosfato de amonio monobásico 36,4 g/l, fosfato de potasio dibásico 12,8 g/l, sulfato de magnesio heptahidrato 3,72 g/l, citrato de sodio dihidrato 10 g/l, glicerol 40 g/l, extracto de levadura 30 g/l, metales traza PTM1 4,35 ml/l y antiespumante 204 1,67 ml/l. La solución de metal traza PTM1 estaba comprendida por los siguientes componentes: sulfato cúprico pentahidrato 6 g/l, yoduro de sodio 0,08 g/l, sulfato de manganeso hidrato 3 g/l, molibdato de sodio dihidrato 0,2 g/l, ácido bórico 0,02 g/l, cloruro de cobalto 0,5 g/l, cloruro de cinc 20 g/l, sulfato ferroso heptahidrato 65 g/l, biotina 0,2 g/l y ácido sulfúrico 5 ml/l.

Los parámetros de control de proceso de biorreactor se ajustaron de la siguiente manera: Agitación 1000 rpm, flujo de aire de 1,35 litros convencionales por minuto, temperatura de 28 °C y el pH se controló en seis usando hidróxido de amonio. No se proporcionó complementación de oxígeno.

Se cultivaron cultivos de fermentación durante aproximadamente 12 a 16 horas hasta que el glicerol inicial se consumió como se ha indicado por una adición de oxígeno disuelto. Los cultivos se privaron de alimento durante aproximadamente tres horas después de la adición de oxígeno disuelto. Después de este periodo de privación de alimento, se añadió una adición de embolada de etanol al reactor hasta alcanzar etanol 1 % (p/v). Se permitió que los cultivos de fermentación se equilibraran durante 15 a 30 minutos. Se inició la adición de alimento 30 minutos después de la embolada de etanol y se ajustó a una velocidad constante de 1 ml/min durante 40 minutos, después la bomba de alimento se controló mediante un sensor de etanol manteniendo la concentración de etanol a 1 % durante el resto del ciclo usando una sonda sensora de etanol (Raven Biotech). El alimento comprendió en los siguientes componentes: extracto de levadura 50 g/l, dextrosa 500 g/l, sulfato de magnesio heptahidrato 3 g/l y metales traza PTM1 12 ml/l. Para fermentación del Ab6 y Ab14 de longitud completa, también se añadió al alimento citrato de sodio dihidrato (0,5 g/l). El tiempo de fermentación total fue de aproximadamente 90 horas.

Ejemplo 5 Métodos para humanizar anticuerpos

Se han descrito previamente métodos para humanizar anticuerpos en la patente de los Estados Unidos concedida nº 7935340, a cuya divulgación se hace referencia. En algunos casos, es necesaria una determinación de si se requieren restos de marco conservado de conejo adicionales para mantener la actividad. En algunos casos, los

anticuerpos humanizados aún requieren que se conserven algunos restos de marco conservado de conejo críticos para minimizar la pérdida de afinidad o actividad. En estos casos, es necesario cambiar aminoácidos de marco conservado individuales o múltiples de secuencias de línea germinal humana de vuelta a los aminoácidos de conejo originales para tener actividad deseada. Estos cambios se determinan experimentalmente para identificar qué restos de conejo son necesarios para conservar la afinidad y actividad. Este es ahora el final de la secuencia de aminoácidos humanizada de cadena pesada y ligera variable.

Ejemplo 6 Inhibición de unión de CGRP con su receptor celular

Para caracterizar anticuerpos expresados de forma recombinante por su capacidad para inhibir la unión de CGRP con su receptor celular, se realizó un ensayo de unión a radioligando como se ha descrito previamente [Elshourbagy *et al*, Endocrinology 139:1678 (1998); Zimmerman *et al*, Peptides, 16:421 (1995)]. Se usaron preparaciones de membrana de receptores de CGRP humanos recombinantes, receptor de tipo receptor de calcitonina y RAMP1 (Chemiscreen, Millipore). Se preincubaron diluciones de anticuerpos con CGRPα humano radiomarcado con ^{125}I (0,03 nM) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se estimó la unión inespecífica en presencia de CGRPα humano 0,1 μM. Las membranas se filtraron y lavaron. Después se contaron los filtros para determinar el CGRPα humano radiomarcado con ^{125}I unido de forma específica.

Resultados: La Figura 38 demuestra que los anticuerpos anti CGRP Ab1-Ab13 inhiben la unión de CGRP con su receptor celular.

Ejemplo 7 Inhibición de la vasodilatación neurogénica por anticuerpos anti CGRP en ratas

CGRP es un vasodilatador potente (Nature 313: 54-56 (1985) y Br J. Clin. Pharmacol. 26(6):691-5. (1988)). Se usó un ensayo farmacodinámico para medir la actividad antagonista del receptor de CGRP de forma no invasiva se usó para caracterizar anticuerpos anti CGRP. El modelo se basó en cambios del flujo sanguíneo dérmico medidos usando una captura de imágenes por Doppler de láser después de la aplicación tópica de una solución de capsaicina. La capsaicina activa el receptor transitorio potencial vainilloide de tipo 1 (TRPV-1), produciendo inflamación neurogénica y vasodilatación mediante la liberación local de mediadores vasoactivos incluyendo CGRP y sustancia P (Br. J. Pharmacol. 110: 772-776 (1993)).

El día antes del ensayo de vasodilatación, se dosificó a los animales con el agente de ensayo o control mediante IP (intraperitoneal). Después de la dosificación, los animales se afeitaron y depilaron en la región lumbar de su lado dorsal, en un área de aproximadamente 2x6 cm. Los animales se devolvieron después a sus jaulas durante una noche. El día de ensayo, aproximadamente 24 horas después de la dosificación, los animales se anestesiaron con gas de isoflurano y se colocaron en una almohadilla térmica y se equiparon con un cono nasal para el suministro continuo de isoflurano. Se usó un aparato de captura de imágenes de Doppler por láser para la observación de la vasodilatación. Se dirigió un haz de luz roja coherente generada por un láser de helio-neón de 633 nm a un área afeitada, un rectángulo (2x6 cm), y se exploró en un modo de resolución medio. Se obtuvo en primer lugar una exploración de Doppler basal y se predeterminó la localización de colocación de anillos en O identificando dos áreas de flujo bajo similares. Se colocaron dos anillos en O de goma (~1 cm de diámetro) en las regiones seleccionadas y se realizó una exploración basal. Inmediatamente después de la finalización de la exploración, se aplicó 1 mg de capsaicina en 5 μl de una solución de etanol:acetona (1:1) en cada uno de los dos anillos en O. Se repitieron exploraciones de Doppler a los 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5 y 30 minutos después de la aplicación de capsaicina. El porcentaje de cambio desde el flujo medio basal en cada uno de los dos anillos en O, se representó como los resultados de vasodilatación debida a capsaicina.

Para ensayar anticuerpos expresados de forma recombinante por su capacidad para inhibir la unión de CGRP con su receptor celular, se realizó un ensayo de unión a radioligando como se ha descrito previamente.

Resultados: Las Figuras 39 y 40 demuestran que los anticuerpos anti CGRP Ab3 y Ab6 redujeron la vasodilatación en este modelo después de la administración de capsaicina.

Ejemplo 8 Efecto de la administración de anticuerpo de CGRP en vejiga hiperactiva

Se realizaron experimentos para evaluar la eficacia potencial de la administración de un anticuerpo anti CGRP en la continencia de vejiga y vejiga hiperactiva. La continencia de vejiga es un equilibrio entre el cierre uretral y la actividad del músculo detrusor, y la vejiga hiperactiva es una afección caracterizada por urgencia, incontinencia urinaria, frecuencia y nocturia. Algunos indicios aislados indicados en la bibliografía sugieren que CGRP puede estar implicado en la continencia de vejiga y puede correlacionarse con y quizás desempeñar un papel en la patología de la enfermedad de vejiga hiperactiva. En consecuencia, se esperó que los anticuerpos anti CGRP de la invención, especialmente dada su alta afinidad con CGRP, ayudaran potencialmente a prevenir o aliviar esta afección en ocasiones debilitante. (Las pruebas de que CGRP puede desempeñar un papel en vejiga hiperactiva incluyen el hecho de que CGRP está presente en el tracto urinario, DRG y médula espinal (Wharton *et al*., 1986 Neurosci (3):727). Además, los aferentes de fibra C son críticos para transportar impulsos implicados en la micción a la médula espinal (Yoshida *et al*., 2011 J Pharmacol Sci (112):128) y estas fibras se ven afectadas por CGRP. Además, se ha indicado que la administración intravesical de Botox suprime CGRP y reduce significativamente el intervalo entre contracciones en un modelo de dolor de vejiga inducido por ácido acético (Chuang *et al*., 2004 J Urol

(172):1529; Chuang *et al*., 2009 J Urol (182):786)). Por otra parte, se ha indicado recientemente que la administración de un anticuerpo anti CGRP supuestamente reduce el número de contracciones de vejiga en modelo de vejiga hiperactiva inducida por aguarrás (solicitud de patente de PCT WO 2011/024113 de Pfizer)).

Materiales y Métodos

Animales:

Se suministraron ratas Sprague-Dawley hembra (247 - 299 g) (Charles River Laboratories, Saint Germain sur l'Arbresle, Francia) al laboratorio 5 días antes de los experimentos para aclimatarse a las condiciones de laboratorio. Se alojaron 3 por jaula (tamaño de jaulas de polipropileno de tipo E: 1032 cm^2) y se les proporcionó alimento (Teklad 2016 global rodents, Harlan, 03800 Gannat, Francia) y agua a voluntad. El lecho de serrín (Souralit 2912 plus, Souralit, 17080 Girona, España) para jaulas de roedores se cambió dos veces a la semana. La temperatura del animalario (20 ± 2 °C) se mantuvo con un ciclo de luz-oscuridad alternante de 12/12 horas (fase de luz 7 am: 7 pm) y la humedad relativa se mantuvo a 40-70 %.

Equipamiento de laboratorio

Se conectaron catéteres de vejiga mediante un tubo en T con un extensómetro MX 860 Novatrans III Gold (Medex Medical SARL, Nantes-Carquefou, Francia) y una bomba de jeringa (70-2208 Modelo II plus, Harvard Apparatus, Les Ullis, Francia y Razel R-99E, Fisher Bioblock, Illkirch, Francia). Se registró la presión intravesical de forma continua usando una interfaz PowerLab (ADInstruments Pty Ltd, Castle-Hill, Australia) y software Chart® ejecutado en un PC. Los datos se analizaron con software Microsoft Excel®.

Sustancias de ensayo

Anticuerpo anti CGRP de ensayo (Ab3)

Anticuerpo de control negativo (anticuerpo anti digitoxina).

Reactivos químicos

Se obtuvo solución salina fisiológica (NaCl 0,9 %) (lote nº 11043411, CAS n° 7647-14-5) de B-Braun mediante Centravet (Lapalisse, Francia).

Sustancias anestésicas

Uretano (lote n° BCBC9294, CAS n° 51-79-6) y pentobarbital sódico (lote n° 150A1, CAS n° 76-74-4) fueron proporcionados por Sigma-Aldrich (St Quentin Fallavier, Francia) y Centravet (Lapalisse, Francia), respectivamente.

Grupos experimentales

Se usaron dos grupos experimentales de 10 ratas en los experimentos. Se administró a cada grupo 10 mg/kg del anticuerpo de control o el anti CGRP:

Diseño del estudio

Procedimiento experimental

Se administró a ratas hembra anticuerpo de ensayo o anticuerpo de control negativo por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg, 18 horas antes de los experimentos usando una inyección en la vena de la cola. Quince (15) horas después, las ratas se anestesiaron con uretano (1,2 g/kg, subcutáneo (s.c.). Tres (3) horas después de la administración s.c. de uretano, se insertó un catéter de polietileno (0,58 y 0,96 mm de diámetros internos y externos, respectivamente) en la vejiga a través de la cúpula y se fijó con una sutura en bolsa de tabaco. La temperatura corporal se mantuvo a 37 ± 2 °C (controlador TCAT-2LV, Physitemp, ADInstruments Pty Ltd., Casttle Hill, Australia) durante todo el experimento.

Experimento cistométrico

Se realizaron investigaciones cistométricas en ratas hembra anestesiadas después de la cirugía. Se infundió solución salina fisiológica a temperatura ambiente de forma continua en la vejiga a un caudal constante (2 ml/h) durante un periodo de al menos 30 min.

Al final de los experimentos cistométricos, los animales se sacrificaron mediante una inyección letal (1 ml) de pentobarbital sódico (54,7 mg/ml) (CAS nº 76-74-4) seguido de dislocación cervical.

Parámetros cistométricos

Los parámetros cistométricos medidos fueron:

Amplitud de micción (AM), es decir presión entre la presión umbral y presión máxima de micción (mmHg),

Intervalo entre contracciones (IEC), es decir tiempo entre dos micciones posteriores (s),

Frecuencia de micción (FM), es decir número de contracciones de micción/15 min (picos/15 min).

Criterios de exclusión

Se excluyeron dos ratas durante los experimentos: Uno se excluyó porque presentaba hiperactividad de vejiga durante la infusión intravesical de solución salina y el otro porque la profundidad de anestesia cambió durante el experimento induciendo modificaciones del perfil cistométrico.

Análisis de resultados

Para cada rata, se calcularon valores para AM e IEC como la media de las últimas cuatro o cinco micciones durante infusión de solución salina. Se calcularon valores para FM como la media de micciones obtenidas para dos intervalos de 15 minutos durante la infusión de solución salina.

Los resultados se presentan como valores medios ± error típico de la media (± etm). Se realizaron figuras y análisis estadísticos usando GraphPad Prism® (Versión 4; GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, Estados Unidos).

Se realizaron comparaciones estadísticas de valores (infusión de solución salina) en el grupo de anticuerpos anti CGRP frente al grupo de anticuerpos de control usando ensayo de t de Student para muestras no relacionadas.

Se aceptó una $p<0,05$ para significación estadística.

Resultados:

Como se muestra en la FIG. 41, IEC fue significativamente mayor y FM fue significativamente menor en el grupo tratado con Ab anti CGRP (FIGS. 41A y B respectivamente; $p<0,05$, ensayo de *t* de Student para muestras no relacionadas). No se observó ninguna diferencia significativa para AM entre grupos (FIG. 41C, $p> 0,05$, ensayo de *t* de Student para muestras no relacionadas).

Estos resultados sugieren que los anticuerpos anti CGRP pueden ser útiles para prevenir o aliviar la vejiga hiperactiva, mejorar la incontinencia urinaria y tratamiento de afecciones urinarias relacionadas.

Ejemplo 9 Alivio de dolor neuropático en ratas

El daño a los nervios periféricos conduce con frecuencia a dolor referido crónico que es de origen neuropático. Este síndrome de dolor consiste en sensibilidad a estímulos externos (por ejemplo, mecánicos y/o térmicos) que no son normalmente nocivos. En consecuencia, el dolor neuropático es refractario para enfoques analgésicos tradicionales, haciéndolo difícil de tratar. Experimentalmente, el dolor neuropático puede modelarse en animales mediante traumatismo quirúrgico a nervios periféricos. El modelo de Chung es uno de dichos sistemas donde el dolor neuropático es inducido por ligamiento de los nervios espinales de L5 y L6.

En este ejemplo, se realizó un ligamiento de nervios espinales en ratas Sprague Dawley macho. Se ensayaron para determinar la sensibilidad al dolor el día 13 (confirmación de alodinia) y después otra vez tras cada administración de Ab2 usando el ensayo de von Frey de alodinia mecánica para evaluar posible actividad antialodínica.

Métodos

Se desempaquetaron ratas Sprague Dawley macho (Harlan Laboratories) que pesaban 200-225 g a su llegada, y se colocaron en jaulas. Se realizó una inspección sanitaria visual sobre cada animal para incluir la evaluación del pelaje, las extremidades y los orificios. Cada animal también se examinó para determinar cualquier señal anómala de postura o movimiento. Se descubrió que todos los animales tenían buena salud y se colocaron en el estudio.

Las ratas se aclimataron durante un mínimo de dos días antes del inicio de los procedimientos experimentales, con la excepción de los pesos corporales de aleatorización que se recogieron el día siguiente después de la llegada. Los animales se alojaron individualmente en jaulas convencionales de policarbonato transparente o jaulas microaislantes de policarbonato transparente con lecho de contacto irradiado certificado. Se proporcionaron alimentos y agua a voluntad. Los controles ambientales se ajustaron para mantener las temperaturas de 18 ° a 26 °C (de 64 ° a 79 °F) con una humedad relativa de 30 % a 70 %. Se mantuvo un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas.

Las ratas se ensayaron para determinar el umbral basal usando los filamentos de von Frey los días -4 o -1 de aclimatación.

El día 0, los animales se sometieron a un procedimiento de ligamiento de nervios espinales. Todas las cirugías se realizaron en condiciones asépticas. Antes de las cirugías, las ratas se anestesiaron. La región de la espalda se afeitó y se preparó para cirugía aséptica. Las ratas se colocaron en decúbito prono y se realizó una incisión justo a la izquierda de la línea media en la región L4 - S2. Los músculos paraespinales izquierdos se separaron de las apófisis

espinosas (L4 - S2). La articulación facetaria L6-S1 se cortó y la apófisis transversa se recortó ligeramente para proporcionar espacio para acceder al nervio espinal L4 y L5. Los nervios espinales L5 y L6 izquierdos se aislaron y ligaron con suturas de seda de 6,0. La incisión se cerró después con material de sutura apropiado y grapas de heridas cutáneas. Después de la operación, se administró solución de Ringer con lactato (3,0 - 5,0 ml) mediante inyección subcutánea a los animales.

Todos los animales en los Grupos 1 y 2 recibieron un ensayo de von Frey los días -4 o -1, 13, 14 y 17. La medición el día 13 se tomó antes de la dosis. El ensayo de von Frey para alodinia mecánica evalúa las propiedades antinociceptivas de compuestos analgésicos. En este ensayo, los animales se habituaron en primer lugar a la cámara de ensayo de modo que estuvieran lo suficientemente calmados para que se evaluara su umbral del dolor. Un especialista clínico desconocedor de los grupos de tratamiento aplicó una ligera presión a la pata trasera izquierda de la rata usando una serie de filamentos de nailon calibrados (filamentos de von Frey) de diámetro en aumento. Los filamentos se presionaron perpendicularmente contra la superficie ventral de la pata hasta que se doblaron. Cuando se consideran dolorosos, la rata responde retirando la pata. La alodinia umbral se determinó usando el método de arriba abajo de Chaplan (Chaplan *et al*., J Neurosci Methods, 53:55-63, 1994), que proporciona la fuerza precisa para la retirada para cada rata usando una escala psicofísica de ensayo.

Los animales se asignaron a dos grupos de tratamiento el día 13, basándose en puntuaciones de von Frey. Cualquier animal que tuviera una puntuación de von Frey mayor de 6 g se excluyó del estudio. Las puntuaciones de von Frey medias para cada grupo se revisaron para asegurar que los valores medios y la desviación típica satisfacían la hipótesis de homogeneidad. Se administraron dosis mediante inyección IP una vez el día 13 (13 días después de la cirugía) para el Grupo 1 (Ab2) y el Grupo 2 (anticuerpo de control negativo) (11 animales en cada grupo; Se administraron anticuerpos Ab2 y de control negativo a 10 mg/kg). El grupo 1 recibió una inyección de embolada IV adicional (sin anestesiar) de Ab2 en día 17 antes del ensayo conductual.

Se tomaron muestras de sangre para plasma en día 17 para el grupo 1 y se analizaron para determinar el título de Ab2.

Aparte de las observaciones de sitio quirúrgico esperadas y arrastre de pata asociado con la cirugía de Chung, no se documentaron observaciones anómalas. El tratamiento no pareció tener ningún efecto adverso en la salud general del animal ni alteró el aumento de peso normal esperado en ratas de esta edad.

Resultados

Todos los animales que se sometieron a ensayo basal antes de la cirugía el día 0 tuvieron una puntuación de von Frey de 15 (no mostrado) lo que indica sensibilidad normal. El día 13 (antes de la administración de anticuerpo), todos los animales tenían puntuaciones de von Frey menores de 6 g lo que indica que se ha desarrollado sensibilidad a estímulos mecánicos externos, excepto por dos animales que se retiraron del estudio. Las puntuaciones de von Frey promedio el día 13 fueron de menos de 3 g (FIG. 42, grupo izquierdo de barras). Después del ensayo el día 13, se administró a los animales Ab2 o un anticuerpo de control negativo (10 mg/kg). En los días 14 y 17, se ensayaron de nuevo puntuaciones de von Frey y estas fueron mayores en los animales tratados con Ab2 que los controles (FIG. 42, grupo medio de barras y grupo derecho de barras, respectivamente).

Estos resultados indican que el tratamiento con un anticuerpo anti CGRP tal como Ab2 puede ayudar a prevenir o aliviar el dolor neuropático.

Ejemplo 10 Primer experimento que evalúa el efecto de la administración de anticuerpo anti CGRP en la analgesia (modelo de retirada de la cola)

Se realizaron tres experimentos diferentes (Ejemplos 10-12) para evaluar la eficacia potencial de la administración de un anticuerpo anti CGRP sobre la analgesia o el dolor. En todos estos experimentos se usó un modelo de respuesta de retirada de la cola de roedor (también denominada retracción de la cola) ya que la respuesta de retirada de la cola de roedor a calor radiante es un modelo usado habitualmente para detectar agentes analgésicos potencialmente útiles. Este ensayo es particularmente útil para diferenciar entre analgésicos de tipo morfina de acción central (activos) y agentes antiinflamatorios de acción periférica o no opioides (inactivo). Este modelo animal y métodos y materiales usados en el mismo se describen a continuación.

Materiales y Métodos

Animales: Ratas macho procedentes de Sprague Dawley macho que pesan 150 ± 20 g.

Anticuerpo de CGRP de ensayo: Ab2

Vehículo: Histidina 15 mM Sorbitol 250 mM, pH 5,5

Compuesto analgésico: Morfina

Procedimientos de respuesta de retirada de la cola: El tiempo (segundos) necesario para inducir una respuesta de retirada de la cola inducida por calor radiante focalizado se midió como el umbral del dolor en grupos de 10 ratas

macho procedentes de Sprague Dawley que pesaban 150 ± 20 g. El ensayo basal para la respuesta de retirada de la cola se realizó el día 0. Las ratas que tienen una respuesta de retirada de la cola de 3-5 segundos se incluyeron en el estudio y se asignaron a grupos de tratamiento equilibrados basándose en respuestas de retirada de la cola basales. Se usó un corte de 15 segundos para evitar el daño tisular.

Desarrollo de tolerancia a la morfina

Se administró a cada uno de 3 grupos de 10 ratas Sprague Dawley macho 2 x al día mediante administración i.p. vehículo salino (2 ml/kg) por la mañana y por la tarde. Se administró además a uno de los 3 grupos i.p. analgésico (morfina) a una dosificación de 5 mg/kg 2 x al día durante 7 días consecutivos. Se administró a un segundo de los 3 grupos de ratas i.p. un anticuerpo anti CGRP (Ab2) a una dosificación de 10 mg/kg como una única embolada el día 0. Cada una de las ratas en los diferentes grupos se ensayaron después para determinar la respuesta de retirada de la cola una vez al día 30 min después de la dosis matinal.

Se aplica un ANOVA de una vía seguido de ensayo de t de Dunnett para comparación entre los grupos tratado con control de vehículo y compuesto de ensayo. P<0,05 se considera significativo.

Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 43. Los resultados en la misma indican que el anticuerpo de CGRP de ensayo cuando se administra a 10 mg/kg indujo efecto analgésico de larga duración significativo a un estímulo de dolor térmico. Se tomaron muestras de sangre terminales de todas las ratas ensayadas mediante punción cardíaca y posteriormente se analizaron para determinar el título de Ab2.

Ejemplo 11: Segundo experimento de retirada de la cola que evalúa el efecto del anticuerpo de CGRP en la analgesia) (titulación de dosis de anticuerpo)

Se realizó un segundo conjunto de experimentos de retirada de la cola para evaluar los efectos de diferentes dosificaciones de anticuerpo anti CGRP en la analgesia usando un anticuerpo anti CGRP (Ab2). Las ratas usadas en estos experimentos son del mismo tipo que en el experimento previo y el protocolo de retirada de la cola sustancialmente igual. En este experimento se comparó la analgesia en diferentes grupos de animales a los que se administraron diferentes dosificaciones de anticuerpo anti CGRP para evaluar si la dosificación tiene un efecto en la analgesia. En el segundo conjunto de experimentos, se compararon cinco grupos de animales de ensayo de la siguiente manera. Se administró a cada uno de un primer grupo de control de animales el vehículo solo (histidina 15 mM sorbitol 250 mM, pH 5,5), se administró a cada uno de 3 grupos de animales dosificaciones del mismo anticuerpo anti CGRP contenido en el vehículo (Ab2, administrado respectivamente a dosificaciones de 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg el día 0), y se administró a un quinto grupo de animales 10 mg/kg de un anticuerpo de control negativo (anticuerpo anti digitoxina) también el día 0.

Los protocolos de retirada de la cola se efectuaron sustancialmente de otro modo como se ha descrito anteriormente. Los resultados se evaluaron de nuevo usando ANOVA de una vía seguido de ensayo de t de Dunnett para comparación entre los grupos tratados con control de vehículo, anticuerpo de control negativo y anticuerpo de CGRP de ensayo. P<0,05 se considera significativo.

Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 44. Puede verse a partir de los mismos que las dosificaciones de anticuerpo mayores del compuesto de ensayo (anticuerpo anti CGRP Ab2 de la invención) indujeron mejores efectos analgésicos que las dosificaciones menores. Como se ha anticipado el anticuerpo de control negativo no indujo un efecto perceptible en la analgesia en relación con los grupos de control.

Ejemplo 12: Tercer experimento de retirada de la cola que evalúa el efecto de la coadministración de anticuerpo anti CGRP/morfina en la analgesia

También se realizó un tercer conjunto de experimentos de retirada de la cola para evaluar los efectos de la coadministración de anticuerpo anti CGRP/morfina en la analgesia. En estos experimentos se administró a un primer grupo de animales el mismo vehículo solo a una dosificación de 5 ml/kg. Se administró a un segundo grupo de animales morfina los días 1-10 a una dosificación de 5 mg/kg, administrada dos veces al día, en donde también se administró a dichos animales el día 0 el anticuerpo anti CGRP Ab2 a una dosificación de 10 mg/kg. Se administró a un tercer grupo de animales morfina los días 1-4 a una concentración de dosificación de 5 mg/kg, administrada dos veces al día, y se le administró el además el anticuerpo Ab2 el día 0, a una dosificación de 10 mg/kg. Todas las administraciones fueron i.p.

Se efectuaron experimentos de retirada de la cola en cada uno de estos grupos de animales diariamente del día 0 al 10. Los resultados de estos experimentos de retirada de la cola se evaluaron de nuevo usando ANOVA de una vía seguido de ensayo de t de Dunnett para comparación entre el grupo tratado con control de vehículo, anticuerpo de control negativo y anticuerpo anti CGRP de ensayo. P<0,05 se considera significativo.

Los resultados de estas comparaciones se resumen en la Figura 45. Los animales tratados con Ab2 que recibieron una dosis diaria de morfina durante todo el experimento mostraron tolerancia a la morfina y después del día 5 el tiempo de retirada de la cola se había reducido casi hasta el nivel de animales de control tratados con vehículo. Por el contrario, en animales tratados con Ab2 que recibieron morfina solamente hasta el día 4, el tiempo de retirada de

la cola mejoró el día 5 y permaneció mejorado hasta el día 8. Los resultados sugieren que la administración de un anticuerpo anti CGRP puede tener efectos analgésicos incluso después de la aparición de tolerancia a la morfina, que puede ser más pronunciada tras la retirada de la morfina.

Ejemplo 13 Alivio de dolor visceral en ratas

Los pacientes que padecen síndrome del intestino irritable (SII) demuestran un umbral sensorial visceral más bajo para la distensión de globo colorrectal (Ritchie, Gut, 1973, 14:125-32). Se ha sugerido que en SII hay una mayor sensibilidad al dolor del eje cerebro-intestino, con un patrón normal de activación. Se ha mostrado previamente que la inyección de ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS) en el colon proximal provocó hipersensibilidad colónica crónica, medida en ratas conscientes por un umbral de dolor reducido en respuesta a distensión colónica (Diop *et al*., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 302:1013-22). Esta hipersensibilidad crónica se encontró en el colon distal no inflamado y persistió durante 21 días. Imitó determinadas características de SII y de este modo puede usarse como un modelo para explorar experimentalmente los aspectos patofisiológicos de este trastorno. Este ensayo se usa para determinar los efectos antihipertensivos potenciales de compuestos para hipersensibilidad colónica inducida por TNBS.

Varios estudios han implicado al CGRP en el dolor visceral (Friese *et al*., Regul Pept 1997;70:1-7; Gschossmann *et al*., Neurogastroenterol Motil 2001;13:229-36; Julia y Bueno, Am J Physiol 1997;272:G141-6; Plourde *et al*., Am J Physiol 1997;273:G191-6). CGRP es el péptido más abundante de fibras aferentes sensibles a capsaicina de origen gastrointestinal, representando hasta 80 % de la inmunorreactividad peptídica general (Clague *et al*., Neurosci Lett 1985;56:63-8; Sternini *et al*., Gastroenterology 1987;93:852-62). Adicionalmente, la inyección de CGRP induce hipersensibilidad colónica en un modelo de TNBS (Delafoy *et al*., 2006, Gut 55:940-5), que se invierte por un péptido antagonista de CGRP (CGRP 8-37).

Este ejemplo describe el ensayo de un anticuerpo anti CGRP en un modelo de dolor visceral (hipersensibilidad colónica crónica inducida por TNBS) en ratas.

Métodos

Se incluyeron en este estudio ratas Sprague-Dawley macho, que pesaban de 390 a 450 g el día de la cirugía. Estas se alojaron en una habitación con temperatura (19,5 °C - 24,5 °C) y humedad relativa (45 % - 65 %) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. Los animales se alojaron a 2 o 3 por jaula y se observó un periodo de aclimatación (al menos 5 días) antes del ensayo. Cada rata se identificó por marcas de la cola. El estudio se realizó según las directrices del Comité de Investigación y Aspectos Éticos de la I.A.S.P. (1983) y las directrices europeas 2010/63/UE.

Se indujo sensibilidad colónica por administración quirúrgica de ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS, 50 mg/kg) 7 días antes del ensayo conductual. Se sometieron animales en ayunas (24 horas) a cirugía. En resumen, con anestesia (Acepromazina 5 mg/kg / Ketamina 30 mg/kg), se realizó inyección de TNBS (50 mg/kg, 1 ml/kg) en la parte proximal del colon (1 cm desde el ciego). Después de la cirugía, los animales se devolvieron a sus jaulas en un ambiente regulado y se alimentaron a voluntad hasta el día del ensayo, 7 días después. Se colocaron animales "sin tratamiento previo" (ratas sin cirugía) en las mismas condiciones de alojamiento.

Se administró a los animales el anticuerpo anti CGRP Ab2 o un anticuerpo de control negativo (ambos a 10 mg/kg) por vía intravenosa 24 horas antes de la determinación del umbral colónico. Se incluyeron tres grupos de ratas en este estudio:

Grupo 1: Un grupo "sin tratamiento previo" compuesto de animales que no se sometieron a cirugía o tratamiento con TNBS en D-7 y se trataron con el anticuerpo de control 24 horas antes (es decir D-1) del ensayo (es decir mediciones del umbral de distensión colónica en D0) (n=7).

Grupo 2: Un grupo de "TNBS" compuesto por animales que se sometieron a cirugía en D-7 y se trataron con anticuerpo de control (24 horas antes (es decir D-1) del ensayo (es decir mediciones del umbral de distensión colónica en D0) (n=8).

Grupo 3: Un grupo "tratado" compuesto de animales que se sometieron a cirugía en D-7 y se trataron con el Ab2 24 horas antes (es decir D-1) del día del ensayo (es decir mediciones del umbral de distensión colónica en D0) (n=8).

Siete días (D7) después de la inyección de TNBS, la sensibilidad colónica se evaluó midiendo la presión intracolónica necesaria para inducir una respuesta conductual durante la distensión colónica debida al inflado de un globo introducido en el colon. Los ensayos fueron realizados por un experimentador desconocedor del tratamiento. Esta respuesta se caracteriza por una elevación de la parte trasera del cuerpo del animal y una contracción abdominal claramente visible correspondiente a contracciones graves (Al Chaer *et al*., Gastroenterology 2000, 119:1276-1285) y se usó como un marcador del dolor (Bourdu *et al*., Gastroenterology. 2005:128, 1996-2008). El globo (5 cm) se insertó por vía intrarrectal de una manera mínimamente invasiva hasta 10 cm desde el ano de animales despiertos en ayunas (24 h) y el catéter se pegó con cinta a la base de la cola. Las ratas se colocaron

después en la mitad de una caja de plexiglás y el catéter se conectó a un aparato barostático electrónico. Después de un periodo de aclimatación de 30 min con el globo insertado, la presión colónica se aumentó gradualmente en etapas de 5 mmHg cada 30 s desde 5 hasta 75 mmHg (punto de corte) hasta que se demostró comportamiento de dolor. Se realizaron cuatro determinaciones, 30 min, 50 min, 70 min y 90 min después de la inserción del globo.

Usando los datos de cada ensayo, se calculó el porcentaje de actividad sobre la hipersensibilidad colónica inducida por la administración intracolónica de TNBS de la siguiente manera

$$(Porcentaje\ de\ actividad)_{Tratado} = \frac{Umbral\ de\ distensión_{Tratado} - Umbral\ de\ distensión_{TNBS}}{Umbral\ de\ distensión_{Sin\ tratamiento\ previo} - Umbral\ de\ distensión_{TNBS}} \times 100$$

Umbral de distensión$_{Tratado}$ es la media aritmética de los valores para el grupo "tratado"; *Umbral de distensión*$_{TNBS}$ es la media aritmética de los valores para el grupo "TNBS"; y *Umbral de distensión*$_{Sin\ tratamiento\ previo}$ es la media aritmética de los valores para el grupo "sin tratamiento previo".

Resultados

Se ensayó la capacidad de un anticuerpo anti CGRP para aliviar el dolor visceral en un modelo de rata en el que se indujo hipersensibilidad colónica crónica mediante administración de TNBS. Se cuantificó el dolor visceral midiendo el umbral de distensión colónica, es decir, la cantidad de presión abdominal que los animales podrían tolerar antes de mostrar una respuesta conductual (contracción muscular). Los valores umbral de distensión colónica mayores indican menos sensibilidad. Como se esperaba, el tratamiento con TNBS dio como resultado una gran reducción del umbral de distensión colónica en comparación con animales sin tratamiento previo (FIG. 46, compárese barra media (tratado con TNBS) y barra izquierda (sin tratamiento previo)). La administración de Ab2 mejoró el umbral de distensión colónica en comparación con animales de control (FIG. 46, compárese barra derecha (tratado con Ab2) y barra media (control)). La mejora de la administración de Ab2 fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$ ensayo de t de Student, comparación con TNBS + grupo de control negativo). Se calculó que la actividad antihipersensible de Ab2 era 27 % (indicativo del grado de alivio de la hipersensibilidad inducida por TNBS).

Estos resultados sugieren que los anticuerpos anti CGRP pueden ser útiles para prevenir o aliviar el dolor visceral.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> ALDERBIO HOLDINGS LLC

<120> COMPOSICIONES ANTI CGRP Y USO DE LAS MISMAS

<130> 335197EP1

<150> 61/488,660
<151> 20-05-2011

<160> 284

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 1

```
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1               5                  10                  15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 2
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 2

```
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 3
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 3

```
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1               5                  10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65                  70                  75                  80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105
```

<210> 4
<211> 439
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 4

```
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1               5                  10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60
```

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 5
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 6
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 7
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 8
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 9
<211> 16

<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 9
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 10
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 10
Gly Asp Ile
1

<210> 11
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 11
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 12
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 12

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 13
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 13

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 14
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 14

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270
```

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 15
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 15

```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 16

```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1               5
```

<210> 17
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 17

```
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10
```

<210> 18
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 18
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 19
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 20
Gly Asp Ile
1

<210> 21
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 21
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 22
<211> 219

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 22

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 23
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 23

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 24
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 24

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
```

```
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 25

```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 26
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 27
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 27
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 28
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 29
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 30
Gly Asp Ile
1

<210> 31
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 31

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 32
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 32
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 33
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 33
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 34

<211> 439
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 34

```
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1               5                  10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
            20                  25                  30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65                  70                  75                  80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160
```

```
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    290                 295                 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                325                 330                 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            340                 345                 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    370                 375                 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                405                 410                 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 35
<211> 13
<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 35
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 36
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 37
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 37
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 38
Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 39
Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 40
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 40
Gly Asp Ile
1

<210> 41
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 41

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
                85                  90                  95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 42
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 42

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
```

```
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
                85                  90                  95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 43
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 43

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 44
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 44

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110
```

```
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365
```

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 45
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 46
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 47
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 48
Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 49
Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 50
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 50
Gly Asp Ile
1

<210> 51
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 51
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 52
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 52

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
                85                  90                  95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 53
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 53

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 54
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 54

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60
```

```
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
```

```
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 55
```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 56
```
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 57
```
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10
```

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 58
```
Gly Tyr Tyr Met Asn
1               5
```

<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 59
Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 60
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 60
Gly Asp Ile
1

<210> 61
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 61
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser

85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 62
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 62

```
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65                  70                  75                  80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 63
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 63

```
Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1               5                   10                  15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
                85                  90                  95

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 64
<211> 440
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 64

```
Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
```

```
1               5                   10                  15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
                85                  90                  95

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
            100                 105                 110

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
    130                 135                 140

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
145                 150                 155                 160

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
            180                 185                 190

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
        195                 200                 205

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    210                 215                 220

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                245                 250                 255
```

```
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
            260                 265                 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    290                 295                 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305                 310                 315                 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
            340                 345                 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        355                 360                 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    370                 375                 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
                405                 410                 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
            420                 425                 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 65

```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 66

```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 67
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 67
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 68
Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 69
Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 70
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 70
Gly Asp Ile
1

<210> 71
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 71
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 72
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 72

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 73
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 73

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 74
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 74

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205
```

```
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 75

```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 76
<211> 7
<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 76
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 77
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 78
Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 79
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 79
Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 80
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 80
Gly Asp Ile
1

<210> 81
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 81

```
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65                  70                  75                  80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 82
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 82

```
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
    50                  55                  60
```

```
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65                  70                  75                  80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 83
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 83

```
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1               5                   10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

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

```
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65                  70                  75                  80

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105
```

<210> 84
<211> 439
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 84

```
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1               5                   10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65                  70                  75                  80

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160
```

```
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    290                 295                 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                325                 330                 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            340                 345                 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    370                 375                 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

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

                405                 410                 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 85

<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 85
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 86
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 87
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 88
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 89
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 89
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 90
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 90
Gly Asp Ile
1

<210> 91
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 91

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 92
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 92

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 93
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 93

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 94
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 94

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
```

```
            100                 105                 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350
```

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 95
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 95
```
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 96
```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 97
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 97
```
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10
```

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 98
```
Ser Tyr Tyr Met Gln
1               5
```

<210> 99
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 99
```
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1               5                   10                  15
```

<210> 100
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 100
Gly Asp Ile
1

<210> 101
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 101
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 102
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 102

```
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1               5                  10                  15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65                  70                  75                  80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 103
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 103

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 104
<211> 439
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 104
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

```
Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65                  70                  75                  80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    290                 295                 300
```

```
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                325                 330                 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            340                 345                 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    370                 375                 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                405                 410                 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 105
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 105

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 106

```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 107
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 107

```
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10
```

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 108

Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 109
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 109
Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 110
Gly Asp Ile
1

<210> 111
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 111
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 112
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 112

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 113
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 113

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 114
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 114

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255
```

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 115
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 115

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 116

```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 117
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 118
Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 119
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 119
Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 120
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 120
Gly Asp Ile
1

<210> 121
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 121
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 122
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 122

```
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
            20                  25                  30

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
        35                  40                  45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65                  70                  75                  80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
                85                  90                  95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 123
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 123

```
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1               5                   10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65                  70                  75                  80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
                85                  90                  95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 124
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 124

```
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1               5                   10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65                  70                  75                  80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
                85                  90                  95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
```

195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 125
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 125
Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 126

<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 126
Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 127
Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
1 5 10

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 128
Ser Asn Ala Met Trp
1 5

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 129
Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 130
<211> 4
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 130
Asp Leu Asp Leu
1

<210> 131
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 131

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 132
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 132

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45
```

```
Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 133
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 133

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 134
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 134
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

```
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380
```

```
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 135
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 135
```
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 136
```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 137
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 137
```
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10
```

<210> 138
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 138
```
Ser Tyr Tyr Met Gln
1               5
```

<210> 139
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 139
```
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1               5                   10                  15
```

<210> 140
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 140
```
Gly Asp Ile
1
```

<210> 141
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 141
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 142
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 142
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 143
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 143

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 144
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 144
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 145
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 145
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 146
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 146
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 147
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 147
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 148
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 148
agctactaca tgcaa 15

<210> 149
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 149
gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 150
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 150
ggggacatc 9

<210> 151
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 151
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 152
<211> 660
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 152
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 153
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 153
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 154
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 154

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 155
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 155
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 156
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 156
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 157
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 157
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 158
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 158
agctactaca tgcaa 15

<210> 159
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 159
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 160
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 160
ggggacatc 9

<210> 161
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 161
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 162
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 162

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 163
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 163

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 164
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 164

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 165
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 165
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 166
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 166
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 167
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 167
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 168
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 168
agctactaca tgcaa 15

<210> 169
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 169
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 170
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 170
ggggacatc 9

<210> 171
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 171
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 172
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 172

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 173
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 173
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 174
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 174

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 175
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 175
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 176
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 176
gatgcatcca ctctggcgtc t 21

<210> 177
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 177
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 178

<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 178
ggctactaca tgaac 15

<210> 179
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 179
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 180
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 180
ggggacatc 9

<210> 181
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 181
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 182
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 182
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 183
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 183
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 184
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 184
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccCaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 185
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 185
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 186
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 186
gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 187
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 187
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 188
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 188
ggctactaca tgaac 15

<210> 189
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 189
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 190
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 190
ggggacatc 9

<210> 191
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 191
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 192
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 192
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 193
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 193

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 194
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 194
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccCaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccCatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 195
<211> 39
<212> ADN

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 195
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 196
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 196
gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 197
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 197
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 198
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 198
ggctactaca tgaac 15

<210> 199
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 199
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 200
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 200
ggggacatc 9

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 201
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 202

<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 202
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 203
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 203
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 330

<210> 204
<211> 1323
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 204

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360

ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag 420

gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 480

cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc 540

gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 600

aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca 660

ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 720

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 780

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 840

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 900

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 960

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1020

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1080

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1140

gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1200

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1260

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1320

tga 1323

<210> 205
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 205
caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc 39

<210> 206
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 206
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 207
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 207
ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttgtt 39

<210> 208
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 208
aaccactaca tgcaa 15

<210> 209
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 209
gtcgttggta ttaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 210
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 210
ggggacatc 9

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

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 211
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 212
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 212
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 213
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 213
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 214
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 214
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 215
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 215
caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc 39

<210> 216
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 216
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 217
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 217
ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgttttgtt 39

<210> 218
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 218
aaccactaca tgcaa 15

<210> 219
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 219
gtcgttggta tcaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 220
<211> 9

<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 220
ggggacatc 9

<210> 221
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 221
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 222
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 222
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 223
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 223

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggaggggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 224
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 224
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggaggggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 225
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 225
caggccagtc agaatgttta taataacaac tacctagcc 39

<210> 226
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 226
tctacgtcca ctctggcatc t 21

<210> 227
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 227
ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 228
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 228
agctactaca tgcag 15

<210> 229
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 229
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 230
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 230
ggggacatc 9

<210> 231
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 231
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 232
<211> 660
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 232
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 233
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 233
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 234
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 234

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 235
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 235
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc 39

<210> 236
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 236
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 237
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 237
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 238
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 238
agctactaca tgcaa 15

<210> 239
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 239
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 240
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 240
ggggacatc 9

<210> 241
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 241
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 242
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 242
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 243
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 243
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 244
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 244
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 245
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 245
cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc 39

<210> 246
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 246
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 247
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 247
ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 248
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 248
aactactata tgcaa 15

<210> 249
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 249
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 250
<211> 9
<212> ADN

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 250
ggcgacatc 9

<210> 251
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 251
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 252
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 252
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 253
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 253

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 254
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 254
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccCaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccCatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 255
<211> 39
<212> ADN

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 255
cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc 39

<210> 256
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 256
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 257
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 257
ctgggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 258
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 258
aactactaca tgcaa 15

<210> 259
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 259
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 260
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 260
ggggacatc 9

<210> 261
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 261
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 262

<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 262
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 263
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 263
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg 180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 264
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 264

cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg 180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 265
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 265
caggccagtg agagtcttta taataacaac gccttggcc 39

<210> 266
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 266
gatgcatcca aactggcatc t 21

<210> 267
<211> 36
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 267
ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct 36

<210> 268
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 268
agcaatgcaa tgtgg 15

<210> 269
<211> 51
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 269
tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggtgaatgg c 51

<210> 270
<211> 12
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 270
gatcttgact tg 12

<210> 271
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 271
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 272
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 272
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 273
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 273
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 274
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 274
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 275
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 275
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc 39

<210> 276
<211> 21
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 276
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 277
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 277
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 278
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 278
agctactaca tgcaa 15

<210> 279
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 279
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 280
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 280
ggggacatc 9

<210> 281
<211> 37
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> amidado en el C terminal

<400> 281

Ala	Cys	Asp	Thr	Ala	Thr	Cys	Val	Thr	His	Arg	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu
1				5					10					15	

Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Asn	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val
		20						25					30		

Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
		35		

<210> 282
<211> 37
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> amidado en el C terminal

<400> 282

Ala	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Val	Thr	His	Arg	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu
1				5					10					15	

Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Met	Val	Lys	Ser	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Val
		20						25					30		

Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
		35		

<210> 283
<211> 105
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 283

```
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
1               5                  10                  15

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
            20                  25                  30

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
        35                  40                  45

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
    50                  55                  60

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
65                  70                  75                  80

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
                85                  90                  95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 284
<211> 330
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 284

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti CGRP que comprende un polipéptido de cadena ligera variable que tiene la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 51 y un polipéptido de cadena pesada variable que tiene la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 53.

2. El anticuerpo anti CGRP según la reivindicación 1, que comprende un Fc de humano derivado de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

3. El anticuerpo anti CGRP según la reivindicación 2, que comprende una región Fc de IgG1 de humano.

4. El anticuerpo anti CGRP según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 el cual:

(i) está aglucosilado;

(ii) está glucosilado, pero contiene sólo residuos de manosa; o

(iii) no está N-glucosilado.

5. Una secuencia de ácidos nucleicos o secuencias de ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo anti CGRP de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde la secuencia o secuencias de ácidos nucleicos comprenden opcionalmente codones preferidos de levadura o humanos.

6. Un vector que comprende la secuencia o secuencias de ácidos nucleicos de la reivindicación 5, donde el vector opcionalmente es un plásmido o vector viral recombinante.

7. Una célula cultivada o recombinante que expresa un anticuerpo codificado por la secuencia o secuencias de ácidos nucleicos de la reivindicación 5 y / o el vector de la reivindicación 6, donde la célula se selecciona opcionalmente entre una célula de levadura, mamífero, bacteria, hongo o insecto, donde preferiblemente la célula es una célula de levadura diploide tal como una levadura *Pichia*.

8. Un anticuerpo anti CGRP de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso para tratar, mejorar y / o reducir los síntomas de una enfermedad o afección que se puede tratar mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de CGRP, donde la enfermedad o afección se selecciona entre migraña con aura, migraña sin aura, una afección en la que CGRP induce dolor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, migrañas crónicas, migrañas episódicas frecuentes, migrañas menstruales, migrañas hemiplégicas, cefaleas en racimo, neuralgia migrañosa, cefaleas crónicas, cefaleas de tensión, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, neuralgia craneal, cefaleas sinusales, cefaleas inducidas por alergia, migrañas inducidas por alergia, dolor, síndrome de la articulación temporomandibular (TMJ), trastornos de la mandíbula temporomandibular, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por incisión postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor de cáncer, dolor de cáncer de huesos primario, dolor de cáncer de huesos metastásico, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporótica, dolor resultante de quemadura, dolor de articulaciones gotosas, dolor asociado con crisis de anemia falciforme, dolor asociado con carcinoma hepatocelular, dolor asociado con cáncer de mama, dolor asociado con cirrosis hepática, dolor neurogénico, dolor neuropático, dolor nocicéptico, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja, dolor de osteoartritis, dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, neuropatía diabética, ciática, dolor visceral asociado con el reflujo gastroesofágico, donde la enfermedad se selecciona preferiblemente entre vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, dolor, dolor crónico, inflamación neurogénica y dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor ocular, dolor dental, dolor tras una cirugía, dolor relacionado con traumas, donde la enfermedad se selecciona más preferiblemente entre dolor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, cefalea o migraña.

9. Un anticuerpo anti CGRP de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso para tratar, mejorar y / o reducir los síntomas de la migraña o cefalea, opcionalmente migraña episódica frecuente o migraña crónica.

10. Un método para preparar el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en un cultivo de levadura poliploide que lo expresa de manera estable y que secreta al medio de cultivo al menos 10-25 mg/litro de dicho anticuerpo, que comprende:

(i) introducir al menos un vector de expresión que contiene uno o más polinucleótidos heterólogos que codifican dicho anticuerpo unido operativamente a un promotor y una secuencia señal en la célula de levadura haploide;

(ii) producir por apareamiento o fusión de esferoplastos una levadura poliploide a partir de dicha célula de levadura haploide;

(iii) seleccionar células de levadura poliploides que expresan de manera estable dicho anticuerpo; y

(iv) producir cultivos de levadura poliploides estables a partir de dichas células de levadura poliploides que expresan de manera estable dicho anticuerpo en el medio de cultivo;

donde dicha levadura es opcionalmente una especie de *Pichia* que se selecciona entre *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica* o *Hansenula polimorfa* (*Pichia angusta*), donde la especie de *Pichia* es preferiblemente *Pichia pastoris*.

11. Una composición farmacéutica que contiene al menos un anticuerpo anti CGRP según una cualquiera las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha composición opcionalmente comprende además al menos un estabilizador y opcionalmente está liofilizada.

12. El anticuerpo anti CGRP para el uso de la reivindicación 8 o 9 o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 donde dicho anticuerpo anti CGRP o composición farmacéutica son adecuados para la administración intravenosa.

Figura 1

Ab1

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab1.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab1.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 8, 9, 10, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCAGGCACCCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 143)

ES 2 893 073 T3

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab1.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 144)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab1.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab1.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 1)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIY<u>STSTLAS</u>GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECA
DAATYYC*LGSYDCSSGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 5, 6, 7, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATT<u>CTAC</u>
<u>ATCCACTCTGGCATCT</u>GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 141)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab1.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCT
GGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 142)

Figura 2

Ab2

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab2 – producida por mamíferos.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab2.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 18, 19, 20, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1:negrita; CDR2:subrayado; CDR3:cursiva

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153)

ES 2 893 073 T3

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab2 – producida por mamíferos.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 154)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab2.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab2.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 11)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSSGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 15, 16, 17, respectively)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 151)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab2.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 152)

Figura 3

Ab3

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab3 – producida por levadura.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab3.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 23)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDIW*GQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 28, 29, 30, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 163)

ES 2 893 073 T3

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab3 – producida por levadura.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 164)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab3.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 22)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab3.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 21)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSSGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 25, 26, 27, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 161)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab3.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 162)

Figura 4

Ab4

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab4.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 34)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab4.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 33)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 38, 39, 40, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCG
ACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATT
AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTG
AAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCGGGCACCCTC
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab4.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCG
ACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGCACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 174)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab4.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCND
AAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 32)

Secuencia proteica de cadena ligera (quimera) de Ab4.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCND
AAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 31)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCN
DAAAYYC*LGSYDCTNGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 35, 36, 37, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGC
GTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 171)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab4.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 172)

Figura 5

Ab5

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab5 – producida por mamíferos.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab5.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 43)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 48, 49, 50, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTG
TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 183)

ES 2 893 073 T3

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab5 – producida por mamíferos.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 184)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab5.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab5.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 41)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCTNGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 45, 46, 47, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 181)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab5.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 182)

Figura 6

Ab6

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab6 – producida por levadura.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 54)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab6.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 58, 59, 60, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTG
TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 193)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab6 – producida por levadura.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 194)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab6.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 52)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab6.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 51)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYY*CLGSYDCTNGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 55, 56, 57, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 191)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab6.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 192)

Figura 7

Ab7

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab7.

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 64)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab7.

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 63)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS**NHYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 68, 69, 70, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
ATCGACCTCAGT**AACCACTACATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGG
TATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGAT
CTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCAGGCACC
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 203)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab7.

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
ATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGT
ATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGAT
CTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACC
CTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA
CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA
GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 204)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab7.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab7.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 61)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYNYNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*LGSYDCSTGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 65, 66, 67, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACG
*TGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 201)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab7.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGT
GCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 202)

ES 2 893 073 T3

Figura 8

Ab8

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab8.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab8.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 73)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**NHYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 78, 79, 80, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**AACCACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTA
TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab8.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTA
TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 214)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab8.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 72)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab8.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 71)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYNYNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSTGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 75, 76, 77, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 211)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab8.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 212)

Figura 9

Ab9

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab9.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab9.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 83)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS**SYYMQ**WVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 88, 89, 90, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
GCCTCAGT**AGCTACTACATGCAG**TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGT
GATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTG
AGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCGGGGACCCTC
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab9.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
GCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTG
ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
GAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 224)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab9.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 82)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab9.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 81)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*LGSYDCSRGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 85, 86, 87, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTT*TCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 221)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab9.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACGTC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 222)

Figura 10

Ab10

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab10.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab10.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 98, 99, 100, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATCT*GGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 233)

ES 2 893 073 T3

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab10.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 234)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab10.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 92)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab10.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 91)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSRGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 95, 96, 97, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 231)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab10.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 232)

Figura 11

Ab11

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab11.

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 104)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab11.

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 103)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT**NYYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 108, 109, 110, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACGTCACT**AACTACTATATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGCGACATC*TGGGGCCCGGGGACCCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 243)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab11

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACGTCACTAACTACTATATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 244)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab11.

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDD
AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 102)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab11.

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDD
AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 101)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINC**RASQSVYYNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYY*CLGSYDCSNGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 105, 106, 107, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CGGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab11.

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 242)

Figura 12

Ab12

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab12.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab12.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT**NYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVY
LQMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 118, 119, 120, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACGTCACT**AACTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTG
TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab12.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACGTCACTAACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTG
TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 254)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab12.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV
ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 112)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab12.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV
ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 111)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**RASQSVYYNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSNGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 115, 116, 117, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CGGGCCAGTCAG**
AGTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 251)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab12.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 252)

Figura 13

Ab13

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab13.

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab13.

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 123)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS**SNAMW**WVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCAR*DLDL*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 128, 129, 130, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
GACTTCAGT**AGCAATGCAATGTGG**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAA
TGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACT
CTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGA*GATCTTGACTTG*TGGGGCCCGGGCA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 263)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab13.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
GACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAAT
GGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTC
TGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGGCCCGGGCAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG
AGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT
CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA
GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 264)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab13.

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab13.

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 121)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINC**QASESLYNNNALA**WFQQKPGQPPKRLIY<u>DASKLAS</u>GVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYC*GGYRSDSVDGVA*FAGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 125, 126, 127, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGT**
GAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTAT<u>GA</u>
<u>TGCATCCAAACTGGCATCT</u>GGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGT
GGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*GGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCT*TTCGCCGGA
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 261)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab13.

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTG
AGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGATGC
ATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCTTTCGCCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 262)

Figura 14

Ab14

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab14.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab14.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 133)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab14. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 138, 139, 140, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizado). CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 273)

ES 2 893 073 T3

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab14.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 274)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab14.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 132)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab14.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 131)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab14. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSRGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 135, 136, 137, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab14. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

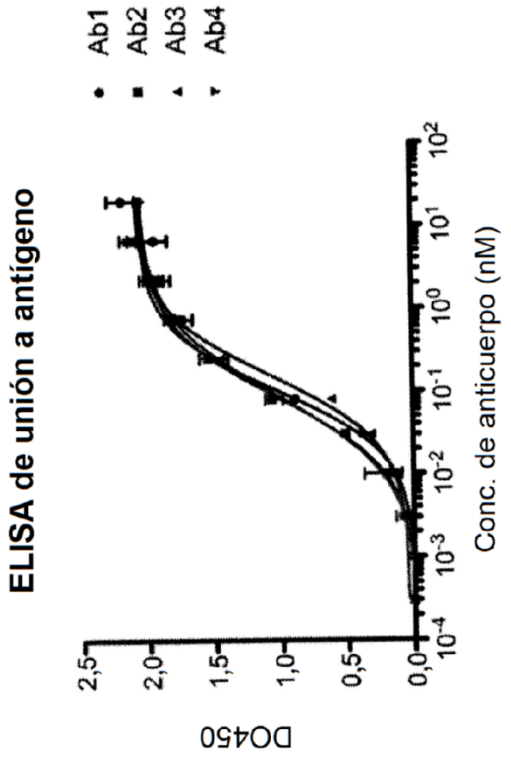
CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 271)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab14.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 272)

Figura 15

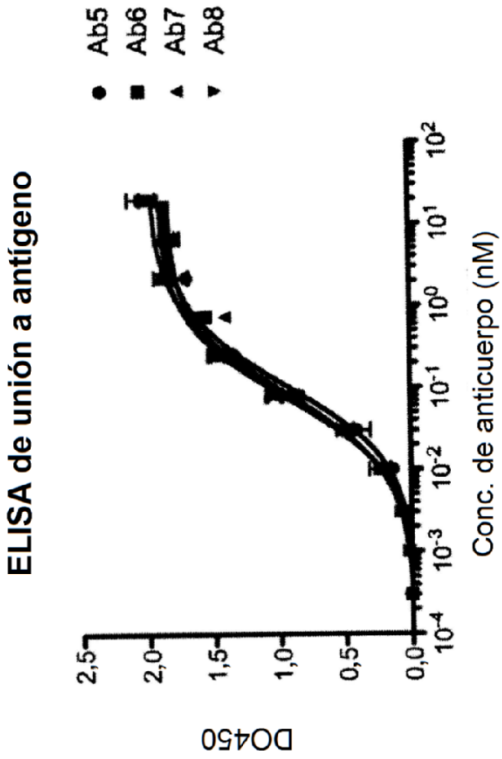
ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab1	103
Ab2	83
Ab3	154
Ab4	88

Figura 16

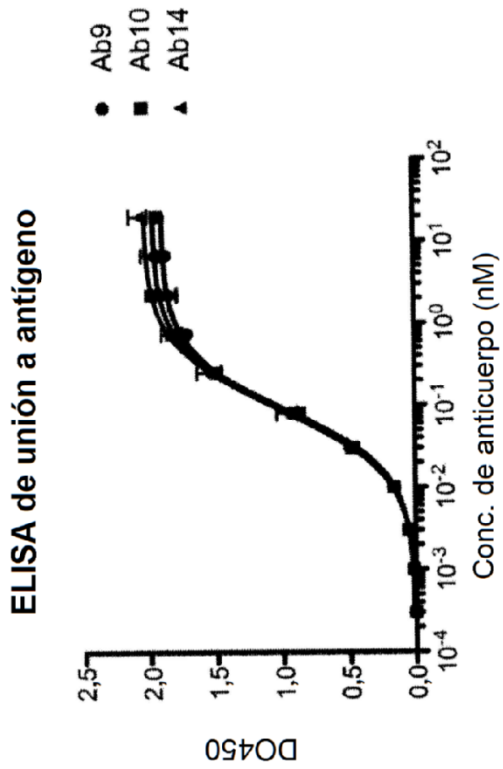
ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab5	103
Ab6	95
Ab7	70
Ab8	74

Figura 17

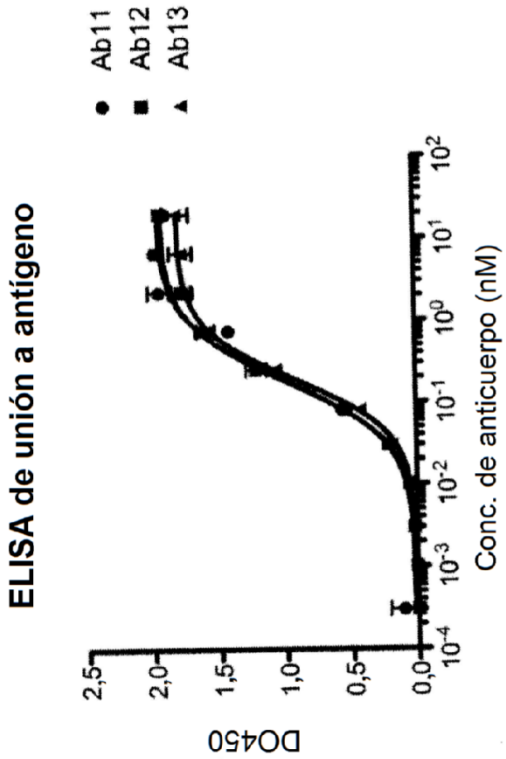
ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab9	79
Ab10	92
Ab14	89

Figura 18

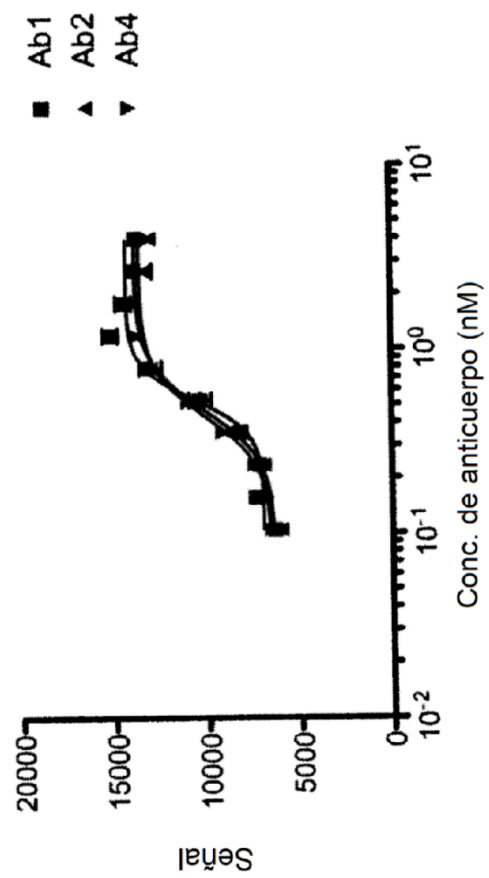
ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab11	184
Ab12	171
Ab13	188

Figura 19

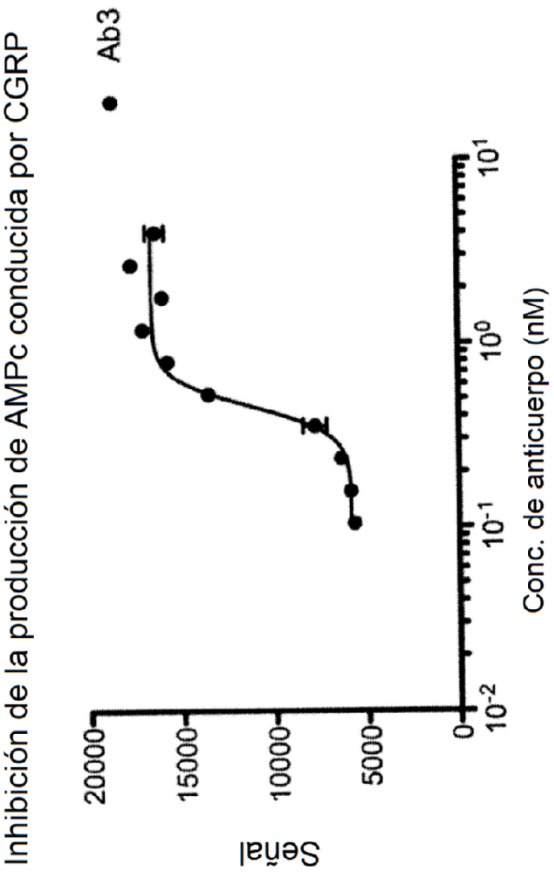
AMPc de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab1	531
Ab2	452
Ab4	429

Figura 20

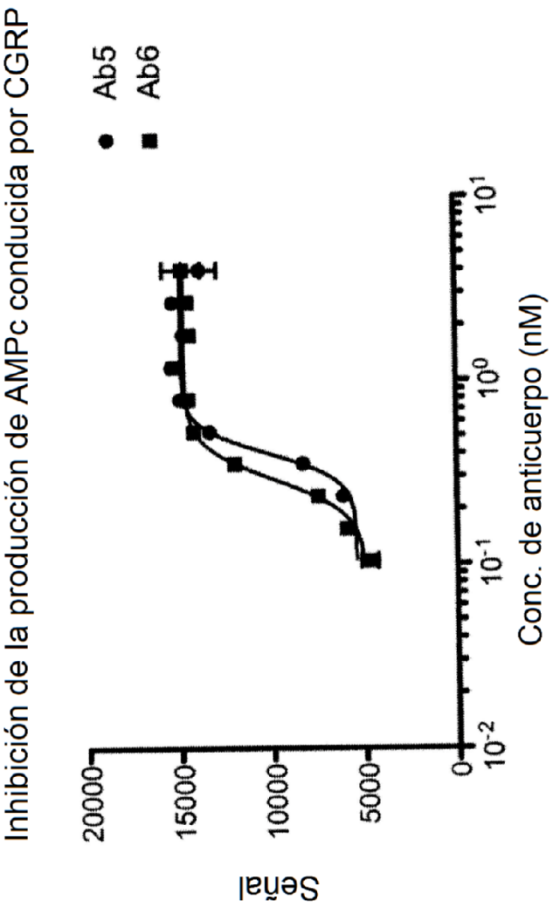
AMPc de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab3	452

Figura 21

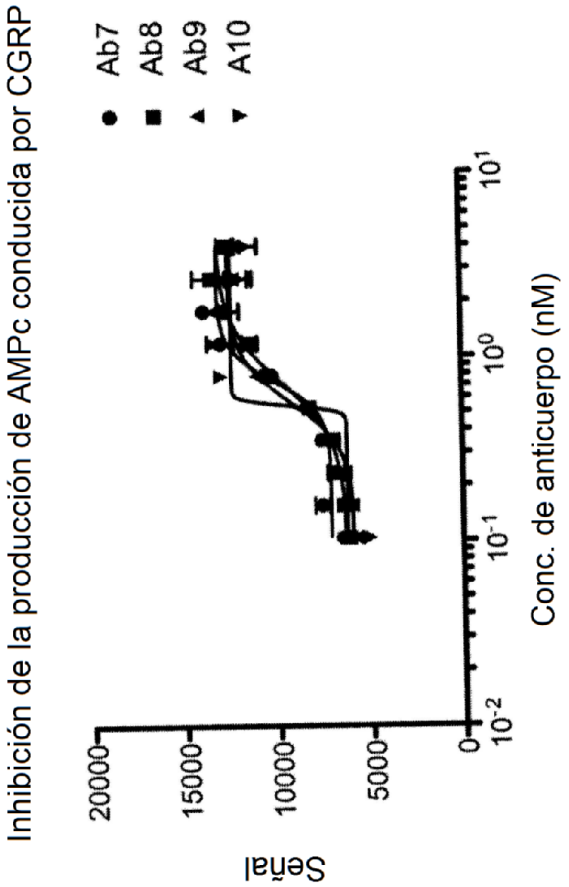
AMPc de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab5	400
Ab6	288

Figura 22

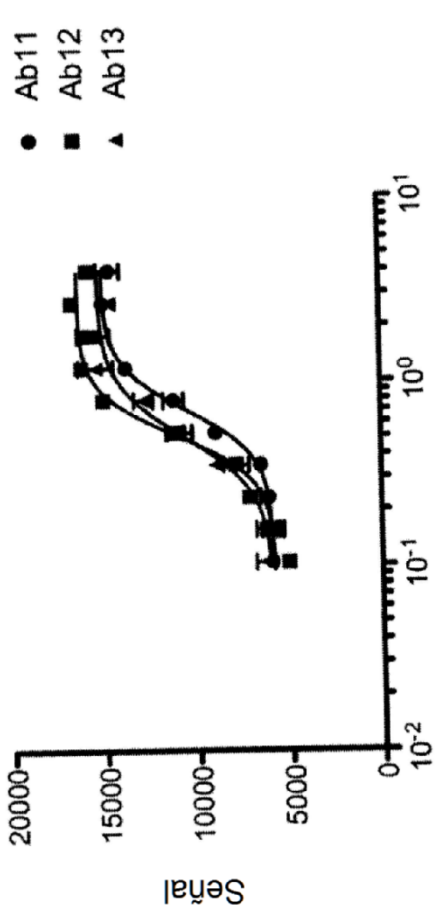
AMPc de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab7	743
Ab8	734
Ab9	568
A10	542

Figura 23

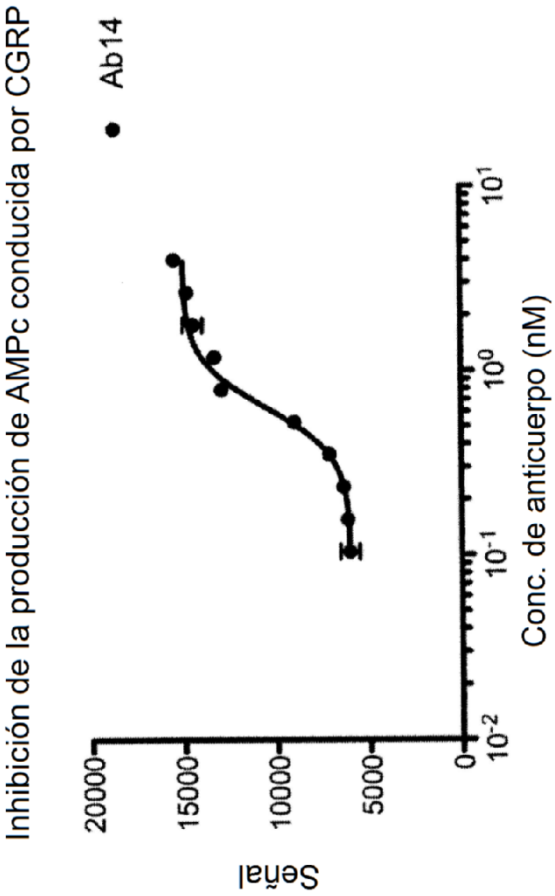
AMPc de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab11	698
Ab12	511
Ab13	498

Figura 24

AMPc de CGRPα humano

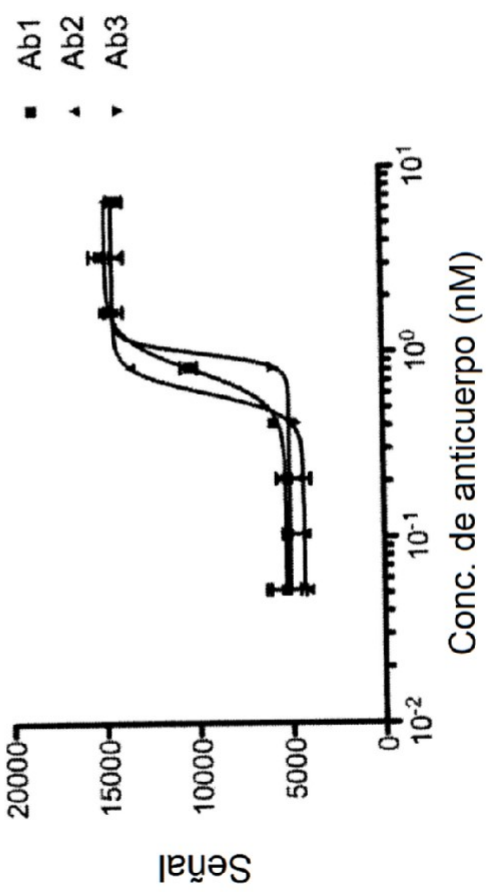


	CI50 (pM)
Ab14	631

Figura 25

AMPc de CGRPβ humano

Inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRPβ humano

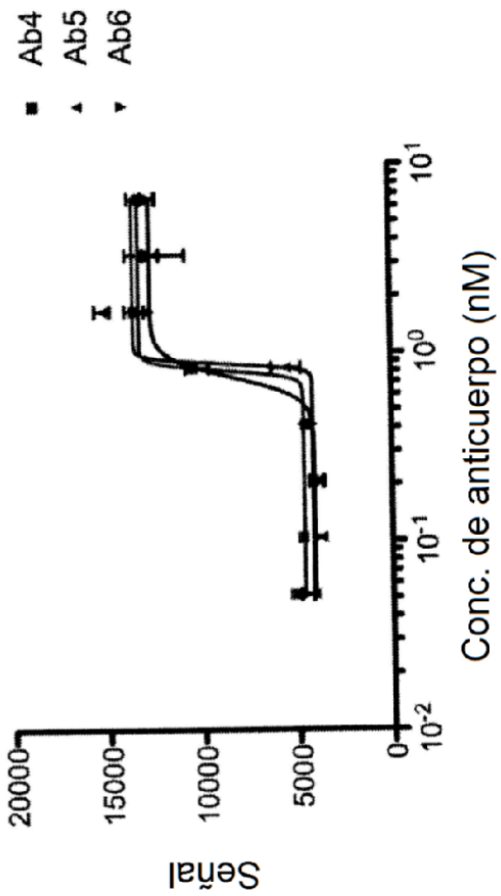


	CI50 (pM)
Ab1	801
Ab2	601
Ab3	989

Figura 26

AMPc de CGRPβ humano

Inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRPβ de humano

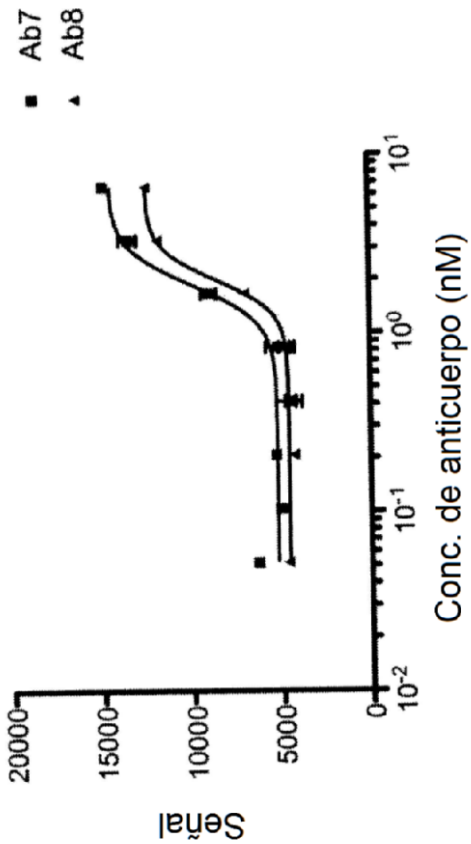


	CI50 (pM)
Ab4	805
Ab5	875
Ab6	740

Figura 27

AMPc de CGRPβ humano

Inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRPβ humano

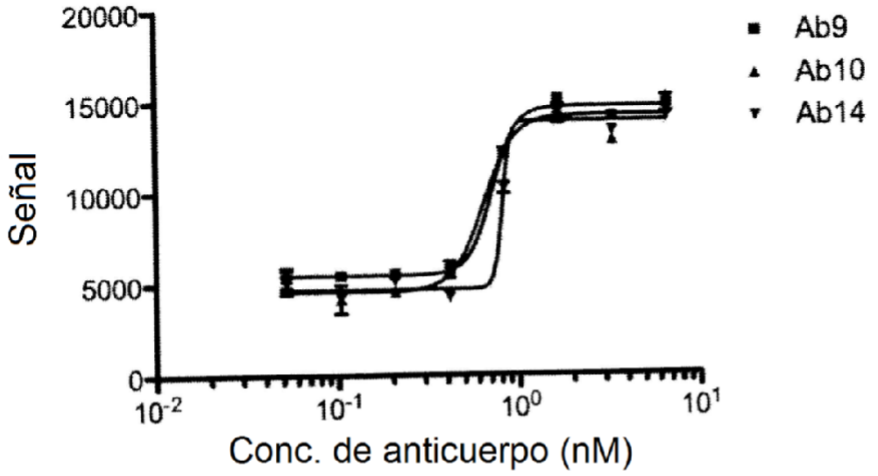


	CI50 (pM)
Ab7	1858
Ab8	1981

Figura 28

AMPc de CGRPβ humano

Inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRPβ humano

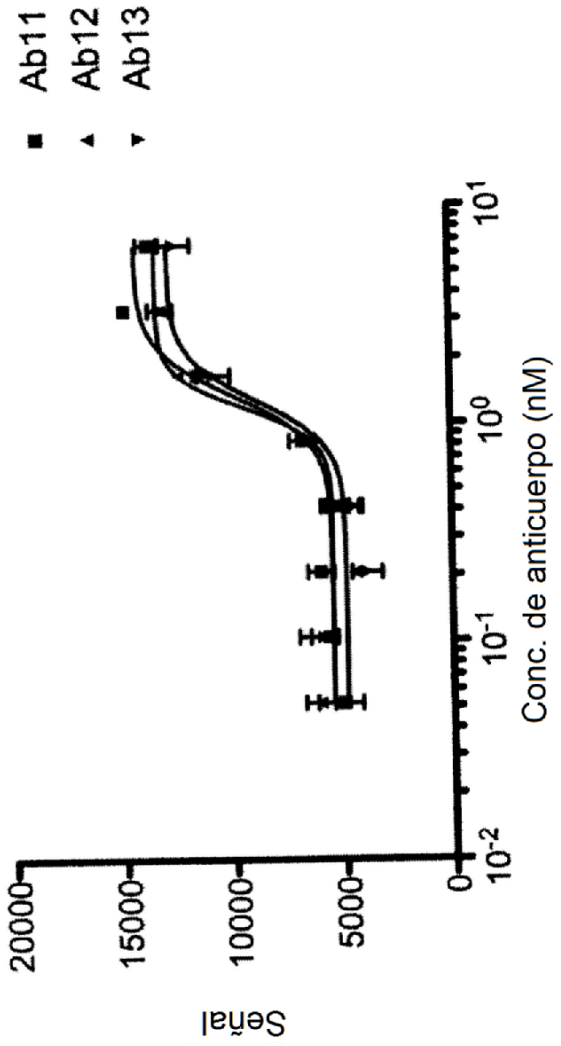


	CI50 (pM)
Ab9	716
Ab10	641
Ab14	812

Figura 29

AMPc de CGRPβ humano

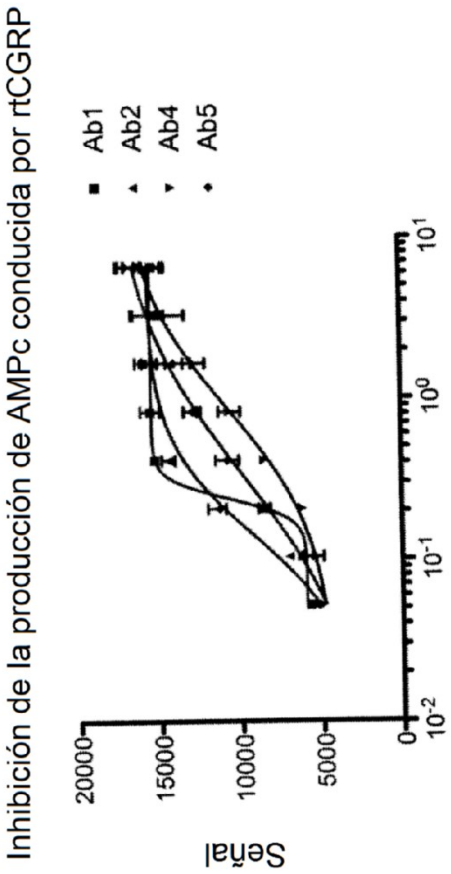
Inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRPβ humano



	CI50 (pM)
Ab11	1344
Ab12	1181
Ab13	1276

Figura 30

AMPc de CGRP de Rata



	CI50 (pM)
Ab1	239
Ab2	142
Ab4	868
Ab5	334

Figura 31

AMPc de CGRP de Rata

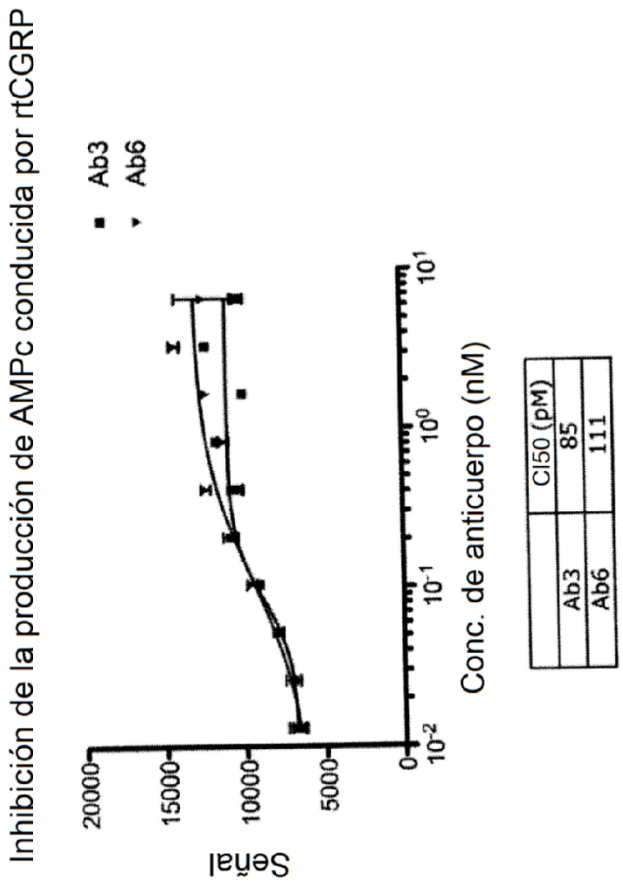
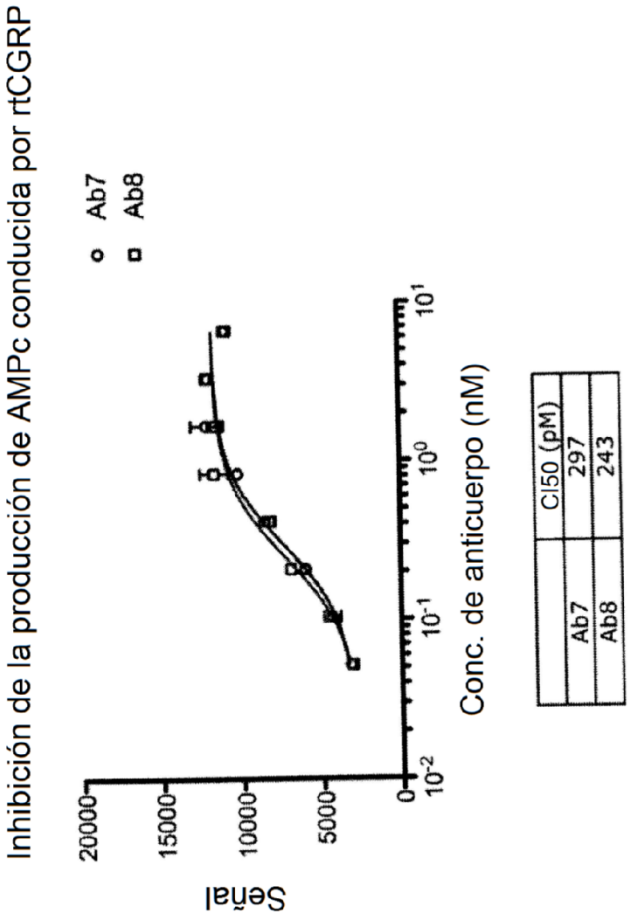


Figura 32

AMPc de CGRP de Rata



	CI50 (pM)
Ab7	297
Ab8	243

Figura 33

AMPc de CGRP de Rata

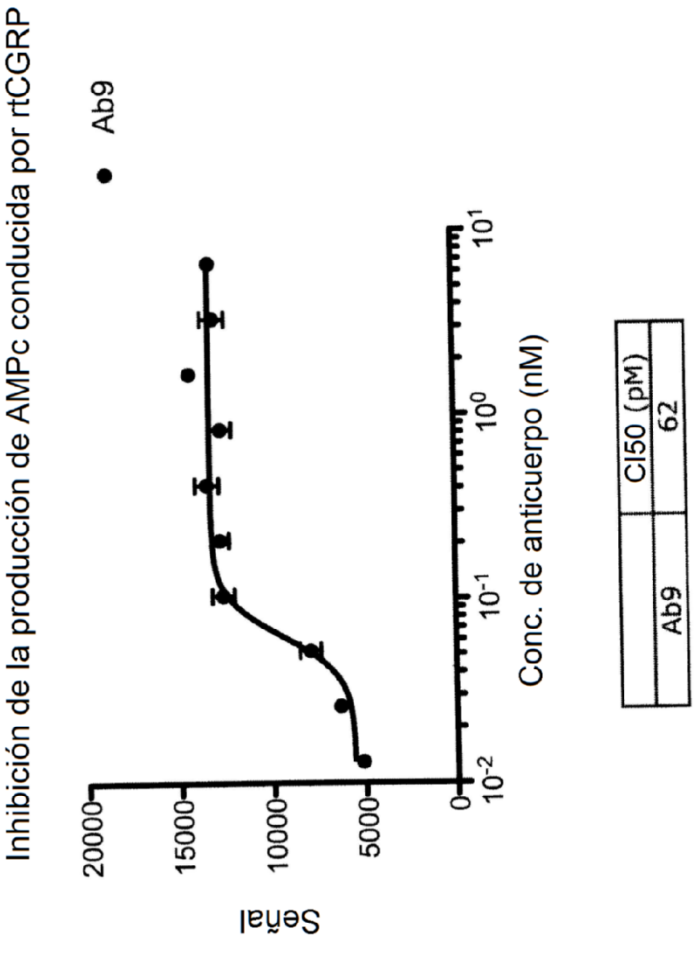
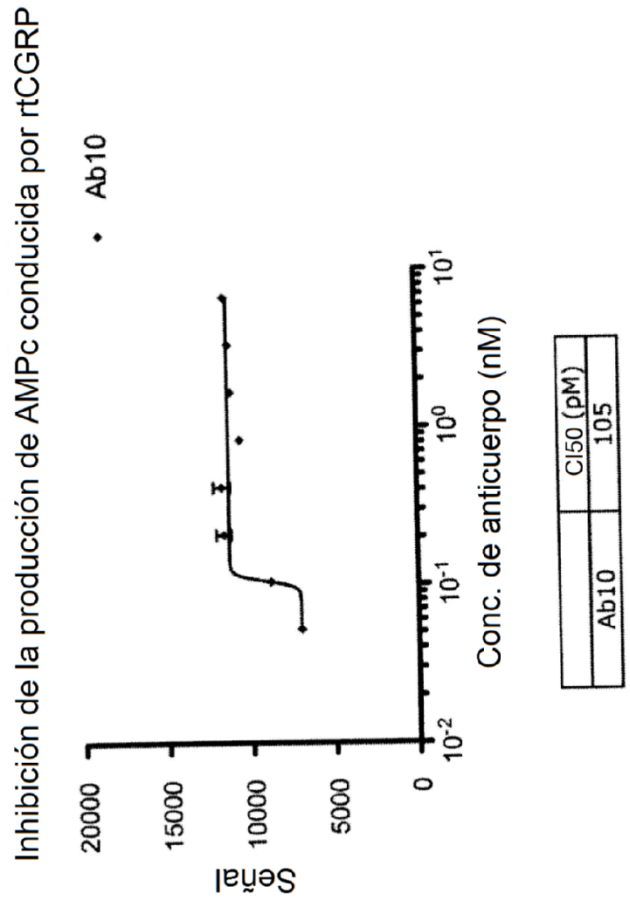


Figura 34

AMPc de CGRP de Rata



	CI50 (pM)
Ab10	105

Figura 35

AMPc de CGRP de Rata

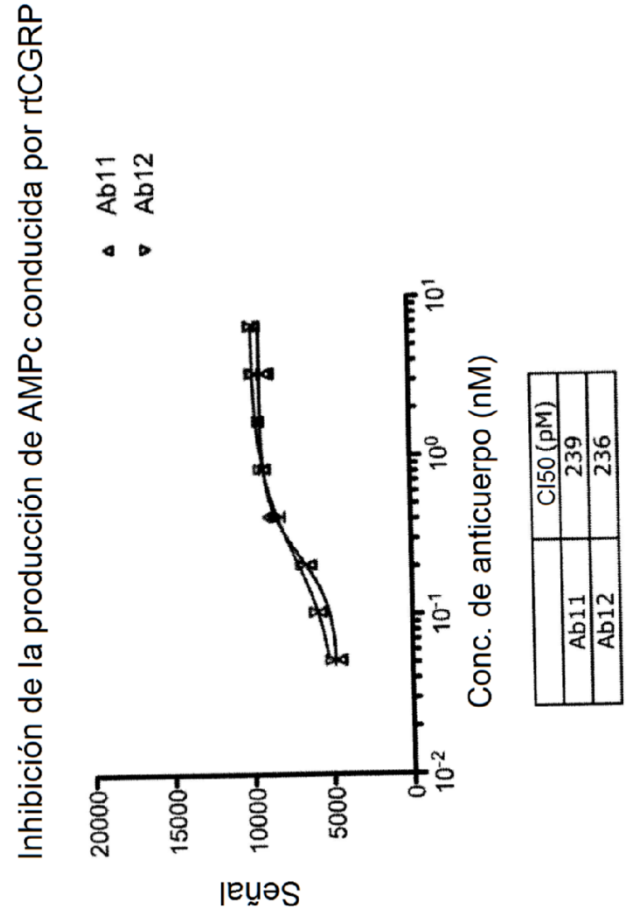


Figura 36

AMPc de CGRP de Rata

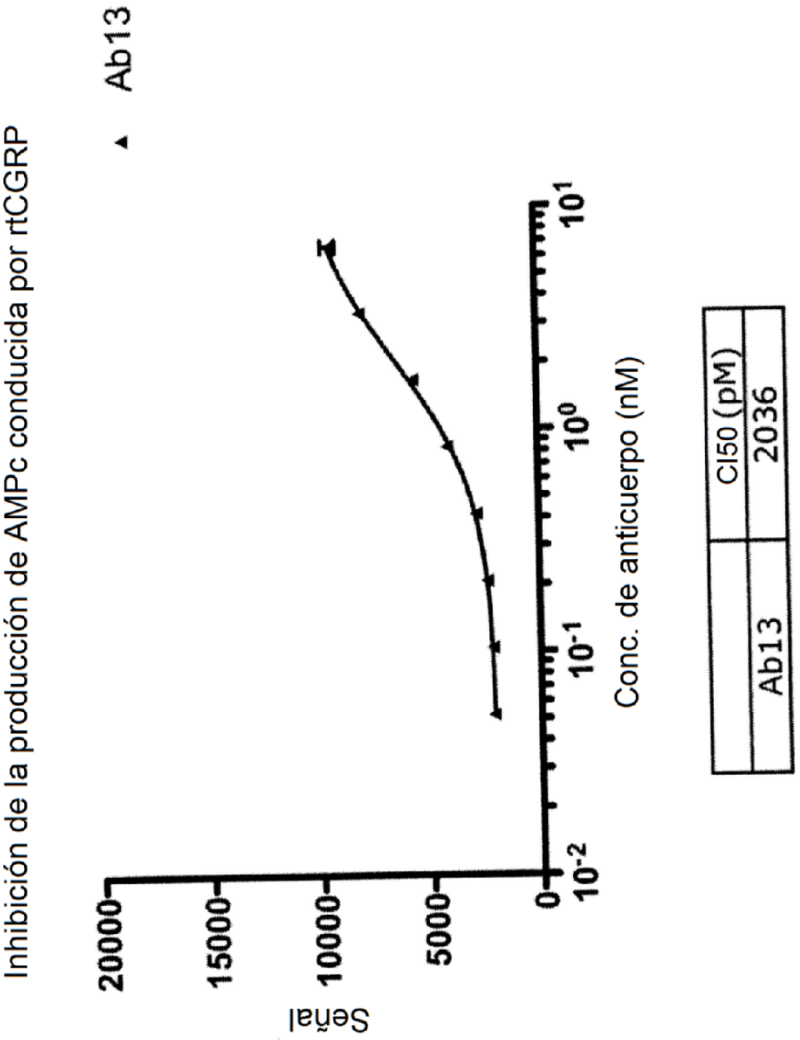
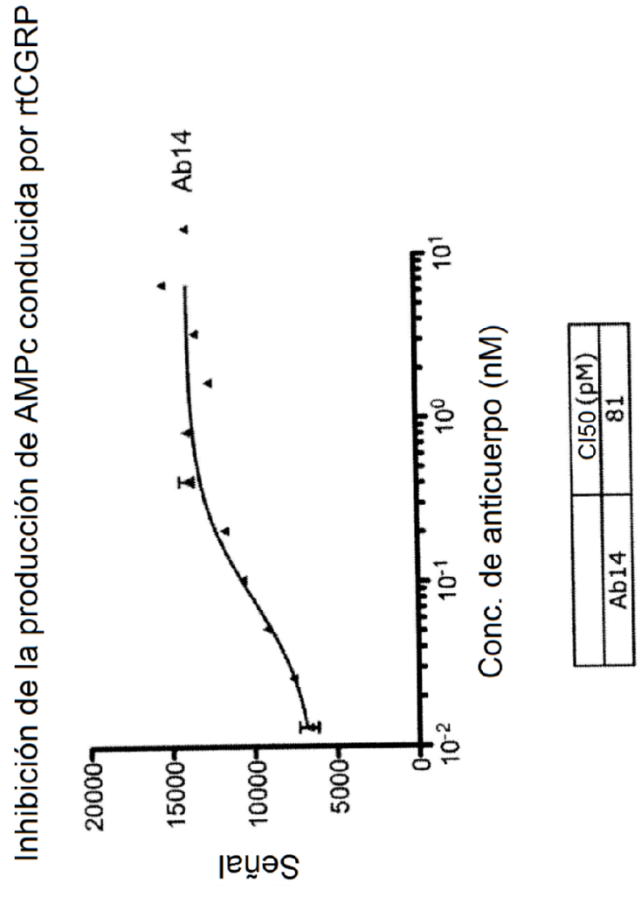


Figura 37

AMPc de CGRP de Rata



	CI50 (pM)
Ab14	81

Figura 38

Inhibición de la unión de radioligando

	CI_{50} (nM)	K_I (nM)
Ab1	0,585	0,46
Ab2	0,482	0,378
Ab3	2,49	10,96
Ab4	0,579	0,455
Ab5	0,586	0,461
Ab6	2,46	1,94
Ab7	4,53	3,56
Ab8	0,936	0,736
Ab9	2,03	1,6
Ab10	0,28	0,22
Ab11	2,26	1,78
Ab12	0,315	0,248
Ab13	0,335	0,264

Figura 39

Reducción de la vasodilatación después de la administración de capsaicina

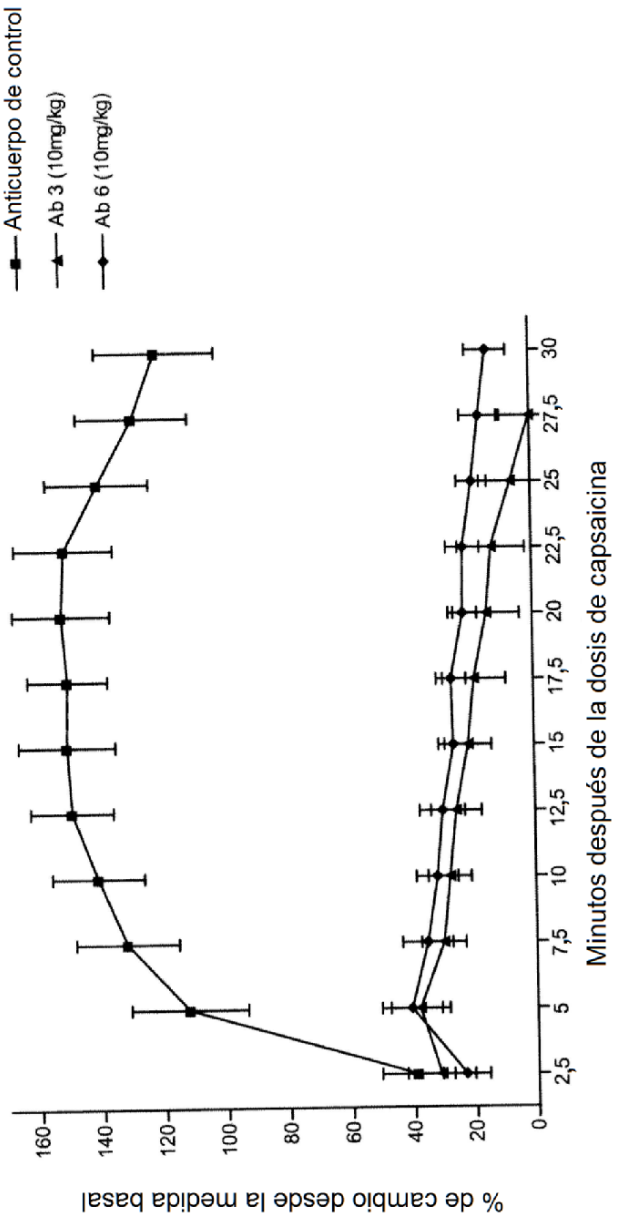


Figura 40

Reducción de la vasodilatación después de la administración de capsaicina

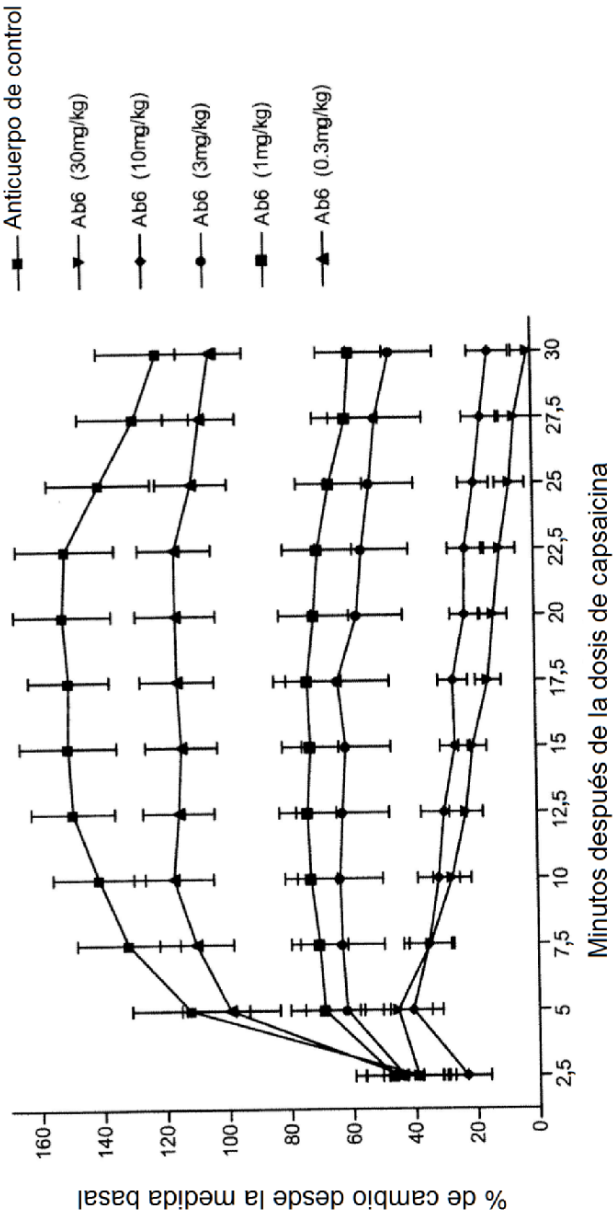
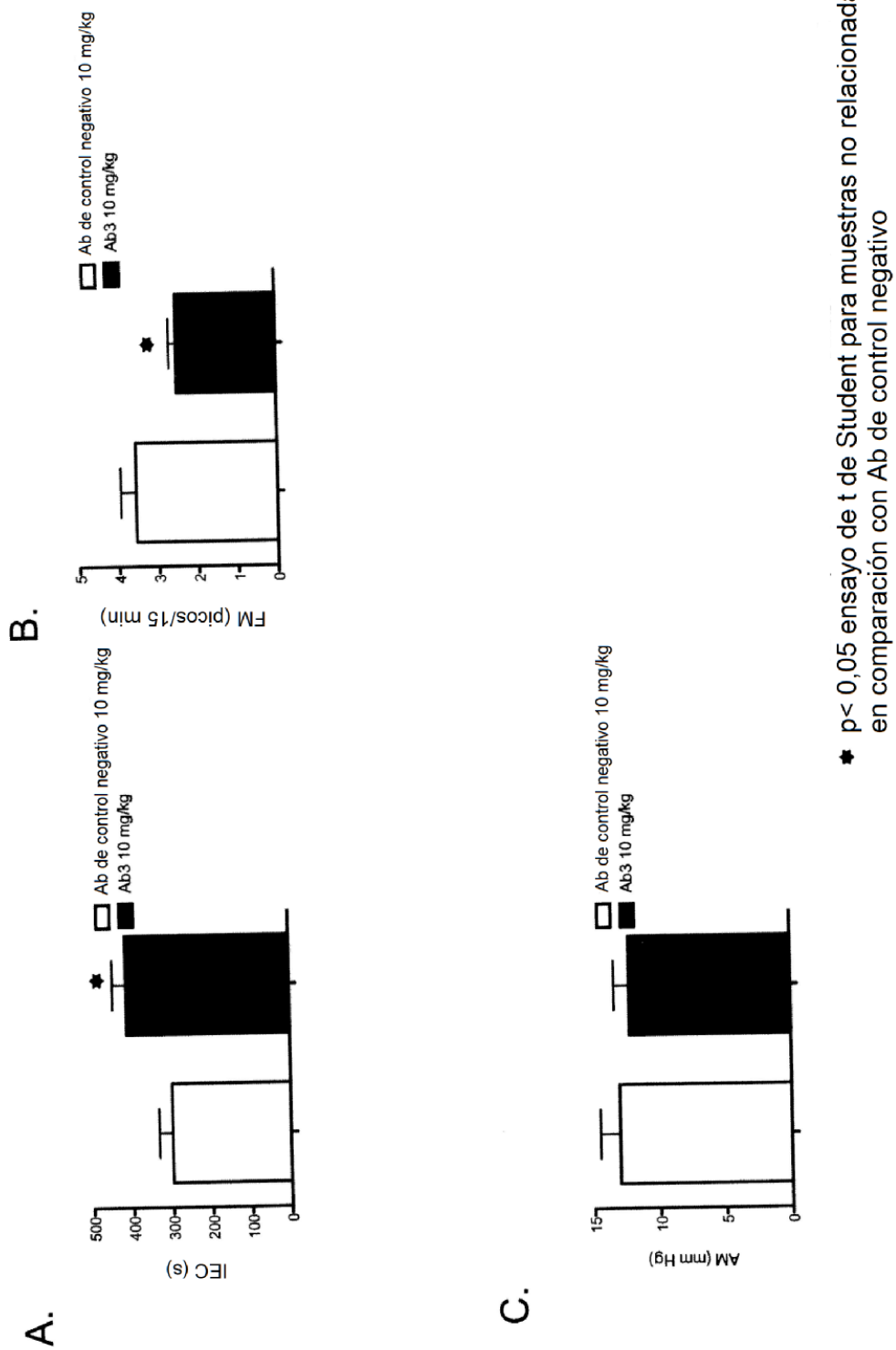


FIG. 41


A.
IEC (s)
500
400
300
200
100
0
Ab de control negativo 10 mg/kg
Ab3 10 mg/kg
B.
FM (picos/15 min)
5
4
3
2
1
0
Ab de control negativo 10 mg/kg
Ab3 10 mg/kg
C.
AM (mm Hg)
15
10
5
0
Ab de control negativo 10 mg/kg
Ab3 10 mg/kg
* p< 0,05 ensayo de t de Student para muestras no relacionadas, en comparación con Ab de control negativo

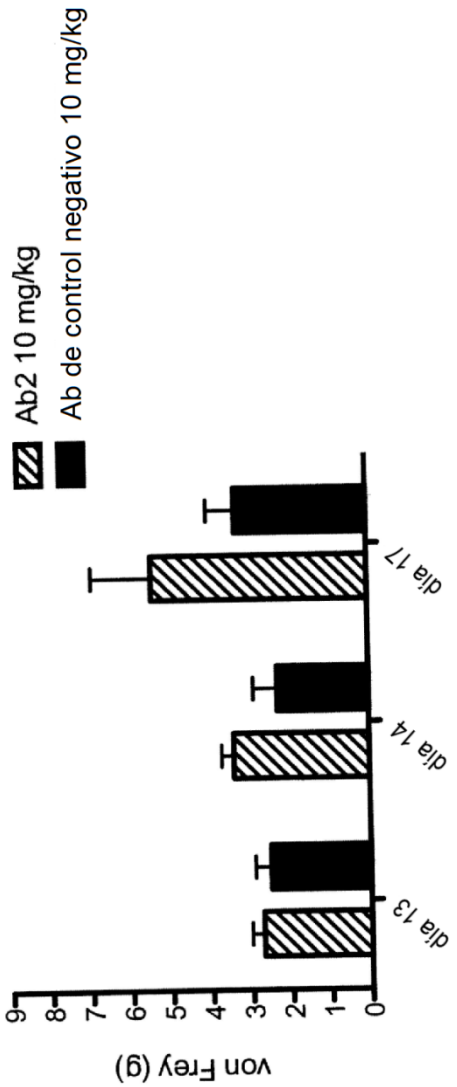
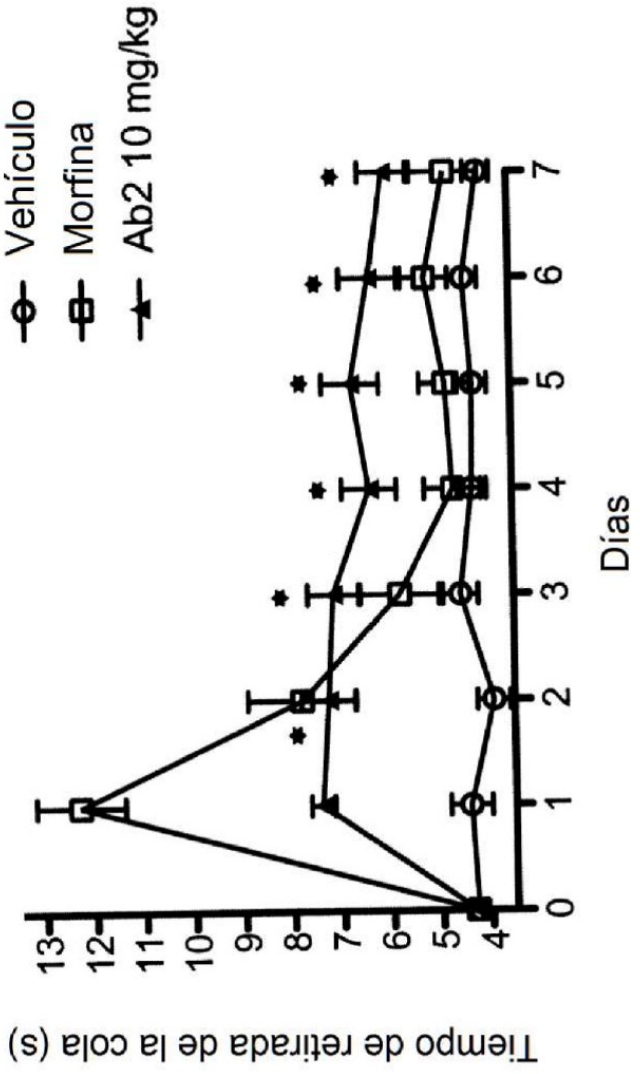

Ab2 10 mg/kg
Ab de control negativo 10 mg/kg
von Frey (g)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
día 13
día 14
día 17

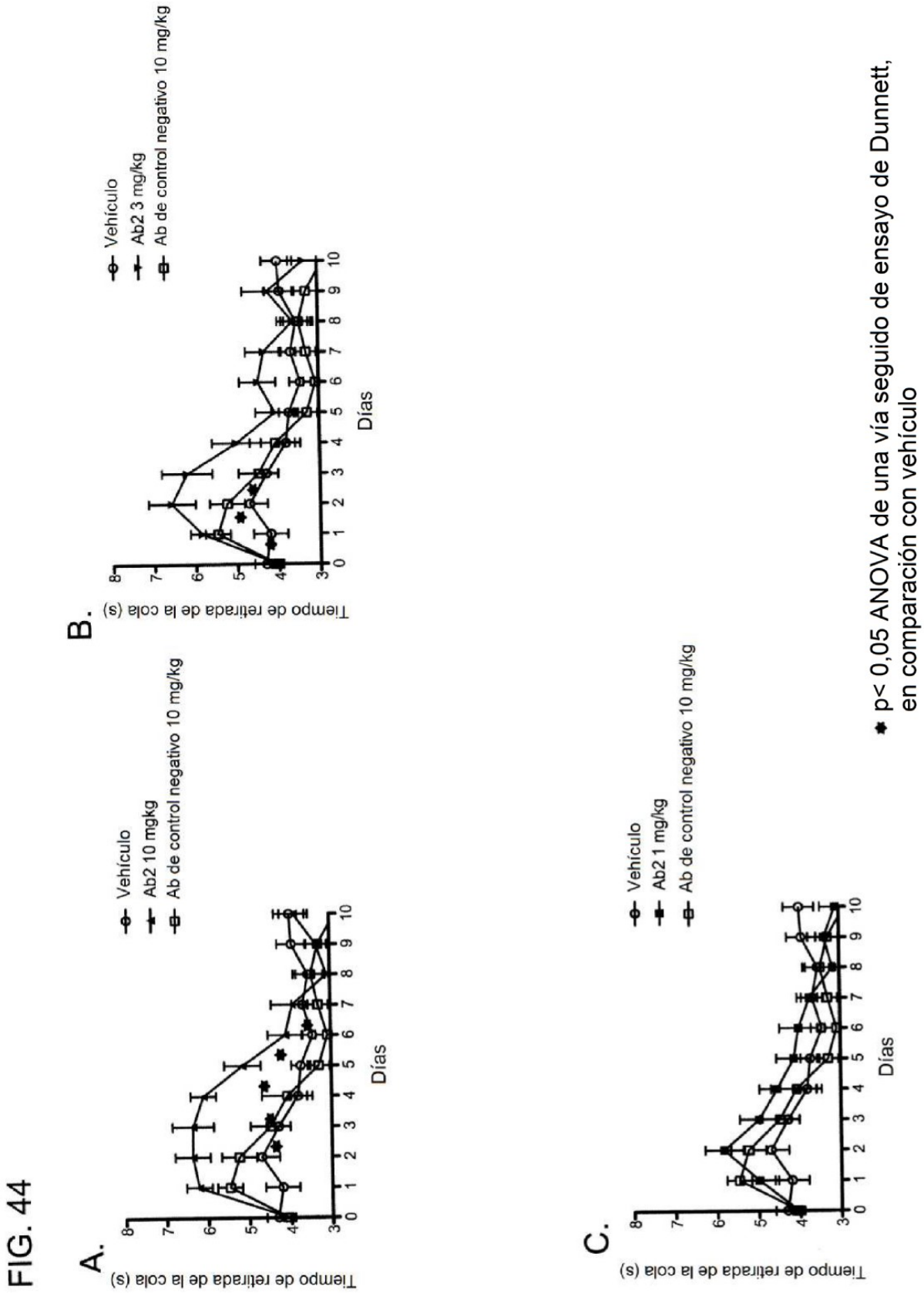
FIG. 42

FIG. 43



* p< 0,05 ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett, en comparación con vehículo

FIG. 44


A.
Tiempo de retirada de la cola (s)
Días
Vehículo
Ab2 10 mgkg
Ab de control negativo 10 mg/kg
B.
Tiempo de retirada de la cola (s)
Días
Vehículo
Ab2 3 mg/kg
Ab de control negativo 10 mg/kg
C.
Tiempo de retirada de la cola (s)
Días
Vehículo
Ab2 1 mg/kg
Ab de control negativo 10 mg/kg
* p< 0,05 ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett, en comparación con vehículo

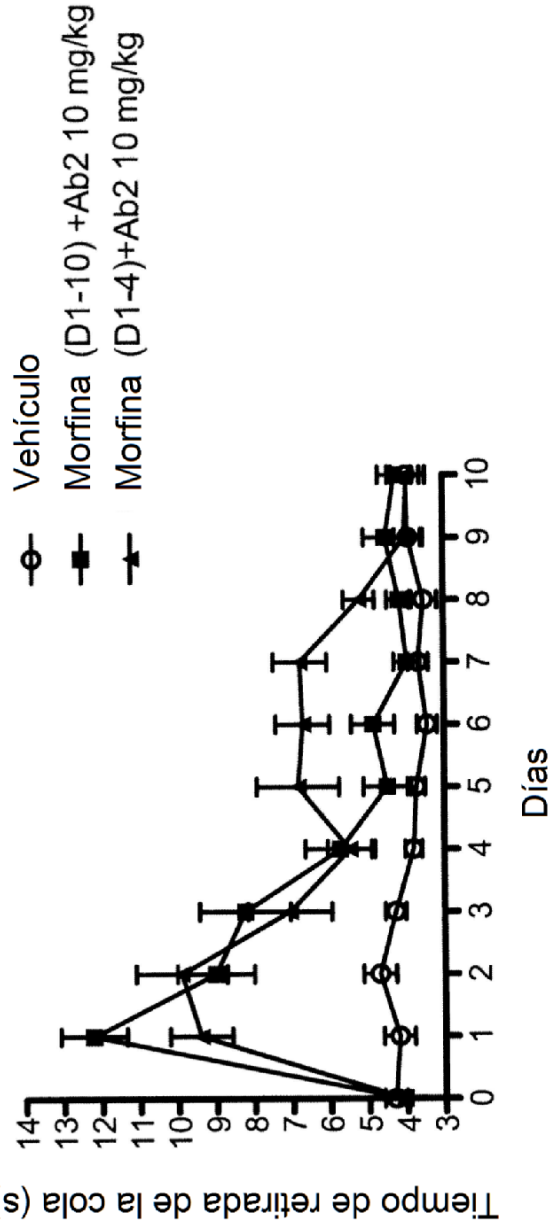
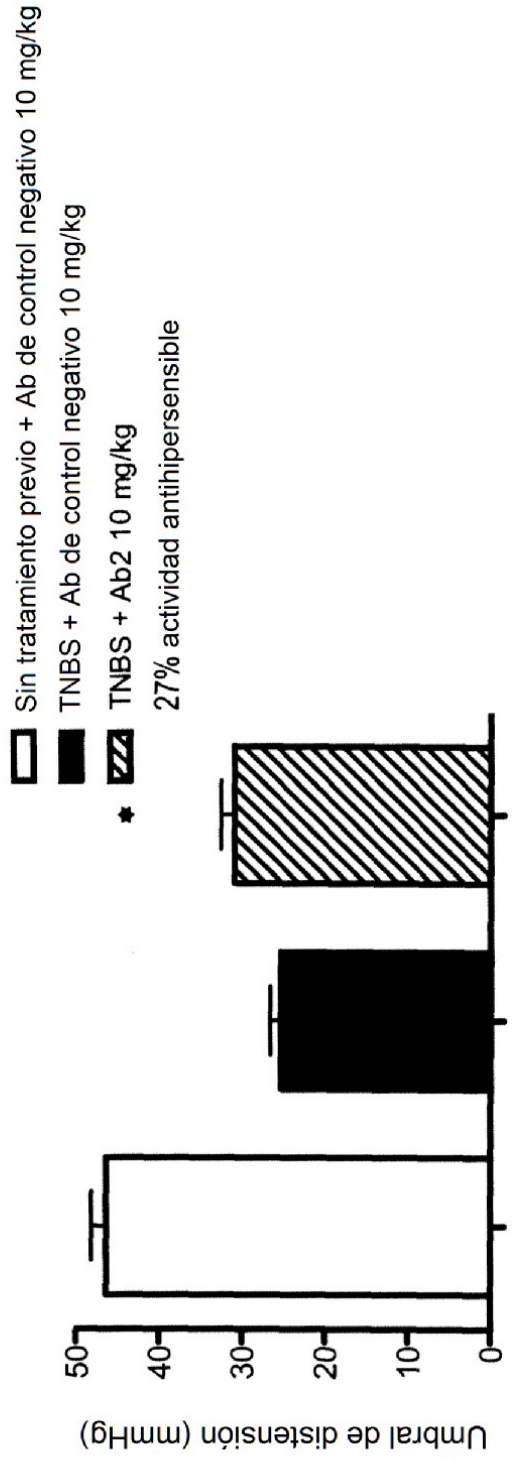

Vehículo
Morfina (D1-10) +Ab2 10 mg/kg
Morfina (D1-4)+Ab2 10 mg/kg
Tiempo de retirada de la cola (s)
Días
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

FIG. 45

FIG. 46


Sin tratamiento previo + Ab de control negativo 10 mg/kg
TNBS + Ab de control negativo 10 mg/kg
TNBS + Ab2 10 mg/kg
27% actividad antihipersensible
Umbral de distensión (mmHg)
0
10
20
30
40
50
* p< 0,05 ensayo de t de Student, comparación con grupo de TNBS + control negativo