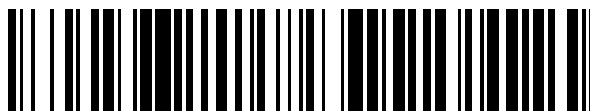


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 690**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 3/08** (2006.01)

**C07K 16/26** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2014 PCT/US2014/045389**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15003122**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 14820173 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022 EP 3016684**

54 Título: **Regulación del metabolismo de la glucosa mediante anticuerpos anti-CGRP**

30 Prioridad:

**03.07.2013 US 201361842745 P**

**22.04.2014 US 201461982611 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.05.2022**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)**

**Ottiliavej 9**

**2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**LATHAM, JOHN A.;**

**SMITH, JEFFREY T.L. y**

**BAKER, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 911 690 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Regulación del metabolismo de la glucosa mediante anticuerpos anti-CGRP

**Campo de la invención**

Esta invención se refiere al uso de anticuerpos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina humano ("Caltonin Gene Related Peptide", "CGRP") y fragmentos del mismo (incluidos los fragmentos Fab) que se unen específicamente a CGRP y estimulan la captación y utilización de glucosa en tejido periférico y/o inhiben la producción de glucosa hepática. Los ejemplos de realizaciones de los métodos en cuestión pueden conservar las células beta pancreáticas funcionales, ralentizando así la progresión hacia la diabetes sintomática. La descripción también se refiere a métodos de detección de enfermedades y trastornos asociados con la resistencia a la insulina (incluidos los trastornos del metabolismo de la glucosa, de carbohidratos y de grasas). También se describen en este documento métodos para prevenir o tratar enfermedades y trastornos asociados con la resistencia a la insulina mediante la administración de dichos anticuerpos o fragmentos de los mismos.

Esta solicitud contiene un listado de secuencias biológicas que se ha enviado en formato ASCII a través de EFS-Web. Dicha copia ASCII, creada el 1 de julio de 2014, se denomina "43257o3013.txt" y tiene un tamaño de 203.678 bytes.

**Antecedentes de la invención**

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) se produce como un neuropéptido multifuncional de 37 aminoácidos de longitud. Existen dos formas de CGRP, una CGRP-alfa y una CGRP-beta en seres humanos y ambas tienen actividades similares. CGRP-alfa y CGRP-beta difieren en tres aminoácidos en seres humanos y se derivan de genes diferentes. La familia de péptidos CGRP también incluye amilina, adrenomedulina y calcitonina, aunque cada una tiene distintos receptores y actividades biológicas. Doods, H., Curr. Op. Inv. Drugs, 2(9):1261-68 (2001). Dentro de la familia de proteínas CGRP, los restos aminoácidos en los sitios de unión al receptor putativos están conservados, aunque la homología total varía. Por ejemplo, el CGRP humano y la amilina comparten un 46% de identidad de secuencia de aminoácidos total, mientras que la calcitonina humana y el CGRP comparten un 15% de identidad de secuencia de aminoácidos. Wimalawansa, S.J., Endocrine Rev., 17(5):533-585 (1996).

Los efectos biológicos de CGRP están mediados por el receptor de CGRP (CGRP-R), que consta de un componente siete-transmembrana, junto con la proteína de membrana asociada al receptor ("receptor-associated membrane protein", RAMP). El CGRP-R requiere además la actividad de la proteína componente del receptor ("receptor component protein", RCP), que es fundamental para un acoplamiento eficiente a la adenilato ciclasa a través de las proteínas G y la producción de AMPc. Doods, H., Curr. Op. Invest. Drugs, 2(9):1261-68 (2001).

El CGRP se encuentra en todo el sistema nervioso periférico y central e influye en los sistemas cardiovascular, nervioso y endocrino. Cuando se libera CGRP desde tejidos, tales como los nervios trigéminos, puede resultar en una activación secuencial y liberación de neuropéptidos dentro de las meninges, para mediar en la inflamación neurogénica que se caracteriza por vasodilatación, filtración de vasos y degradación de mastocitos. Durham, P.L., New Eng. J. Med., 350 (11):1073-75 (2004). Se cree que el CGRP desempeña un papel destacado en el desarrollo de las migrañas. Se ha demostrado que se identificaron niveles elevados de CGRP en el plasma de la sangre venosa yugular durante la fase de dolor de cabeza de las migrañas, con exclusión de otros neuropéptidos. Arulmozhi, D.K., *et al.*, Vas. Pharma., 43:176-187 (2005). Además, se ha demostrado que el antagonismo de CGRP es eficaz para el tratamiento de la migraña (Olesen *et al.*, N. Engl. J. Med., 2004, 11 de marzo, 350 (11):1104-10).

Además del tejido nervioso, se han identificado receptores de CGRP en tejido cardiovascular, glándula suprarrenal, glándula pituitaria, riñón, páncreas y hueso. Wimalawansa, S.J., Endocrine Rev., 17(5):533-585 (1996). En estudios *in vitro*, se descubrió que tanto el CGRP como la amilina inhiben la secreción de insulina utilizando tejido pancreático aislado, contrarrestan la tasa de síntesis de glucógeno estimulada por la insulina de una manera dependiente de la dosis y bloquean los efectos de la insulina en hepatocitos aislados (Gómez-Foix *et al.*, Biochem. J., 276:607-610, 1991). Además, Leighton y Cooper (Nature, 335(6191):632-5, 1988) informan que el CGRP-1 de rata inhibió las tasas basales y estimuladas por insulina de la síntesis de glucógeno en el músculo sóleo de rata disecado *in vitro*.

La homeostasis de la glucosa se mantiene equilibrando la síntesis de glucógeno con la glucogenólisis por la hormona glucagón, y la utilización y captación de la glucosa hacia los tejidos por la hormona insulina. La presencia de glucosa normalmente estimula la producción de insulina, que actúa para aumentar la tasa de transporte de glucosa hacia el músculo esquelético, los miocitos, el cerebro y los adipocitos. La insulina normalmente también inhibe la degradación de los lípidos en los adipocitos. En los primeros estadios de la prediabetes o diabetes de tipo 2, los tejidos desarrollan resistencia a la insulina, pero las células beta pancreáticas lo compensan secretando niveles crecientes de insulina. Finalmente, a medida que aumenta la resistencia a la insulina del músculo y el hígado, la capacidad de compensación de las células beta del páncreas se agota y se requiere insulina exógena.

La incapacidad para regular estrictamente la homeostasis de la glucosa como resultado de una síntesis de insulina y una utilización de la glucosa alteradas puede tener efectos metabólicos profundos y perjudiciales para la salud. El más común es el desarrollo de niveles persistentemente altos de azúcar en la sangre (hiperglucemia) que conducen a la resistencia a la insulina y al diagnóstico de diabetes de tipo II. En 2011, en EE. UU., 25.600.000 personas de 20 años

o más fueron diagnosticadas con diabetes, de las cuales el 95% era diabetes de tipo 2 (Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet, 2011. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2011). Los costes médicos para una persona diabética son un promedio de dos veces mayores que para una persona no diabética, debido al mayor riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, complicaciones renales y neuropatía. Imperatore *et al.*, Am. J. Epidemiol., 160(6):531-539 (2004). Sin cambios significativos, los CDC predicen que para 2050, 1 de cada 3 adultos en los EE. UU. podría tener diabetes. Boyle *et al.*, Popul. Health Metr., 8:29 (2010). En todo el mundo, en 2011, el número total de personas diagnosticadas con diabetes se estimó en 366 millones de personas, aumentando a 552 millones para 2030 (International Diabetes Foundation, IDF Diabetes Atlas, 5ª ed.).

El papel del CGRP en el metabolismo de la glucosa no está claramente definido en la literatura. Los estudios en hepatocitos aislados han demostrado que el CGRP y la amilina inhiben la tasa de síntesis de glucógeno estimulada por la insulina (Gómez-Foix *et al.*, Biochem. J., 276:607-610, 1991). Beaumont *et al.*, Br. J. Pharmacol., julio, 115 (5):713-5 (1995) descubrieron que los receptores de CGRP no median en los efectos del metabolismo de la glucosa muscular. Tanaka *et al.*, Exp. Clin Endocrinol. Diabetes, 121:280-285 (2013) afirman que, en un modelo de rata, un anticuerpo anti-CGRP produjo una ligera extensión de la secreción de insulina de primera fase con un pequeño cambio en la secreción de insulina; sin embargo, el estudio no indicó si el anticuerpo tenía reactividad cruzada con otros péptidos de la familia de la calcitonina, potencialmente confundiendo los resultados. Finalmente, patentes de los EE. UU. previas pretendieron demostrar que el CGRP es un agonista de la amilina y que la administración del polipéptido CGRP (a diferencia de un antagonista del CGRP) puede tratar la diabetes (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.ºs 5,641,744 y 5,175,145).

El documento US 5266561 A (publicado el 30 de noviembre de 1993) informa de un "Tratamiento de la diabetes de tipo 2". El documento US 5364841 A (publicado el 25 de noviembre de 1994) informa de un "Tratamiento de la obesidad y la hipertensión esencial y trastornos relacionados". El documento US 2012/294797 A1 (publicado el 22 de noviembre de 2012) informa de "Composiciones anti-CGRP y uso de las mismas". Derosa *et al.*, informan de una "Optimización del tratamiento combinado en el control de la diabetes de tipo 2" (Vascular Health and Risk Management, 2007, vol. 3(5): págs. 665-671). Halimi *et al.* informan de un "Tratamiento combinado en el control de la diabetes de tipo 2: foco en la vildagliptina y la metformina como un único comprimido" (Vascular Health and Risk Management, 2008, vol. 4(3): págs. 481-492.)

### Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones. Específicamente, la presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo antipéptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) humano humana para usar en un método para mejorar o reducir los síntomas de la hiperglucemia, o para tratar, prevenir o controlar la hipoglucemia en un sujeto que lo necesita, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano comprende: (i) una cadena variable ligera ( $V_L$ ) que comprende polipéptidos de la región determinante de complementariedad ("complementarity determining region", CDR)1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:55, 56 y 57, respectivamente; y (ii) una cadena variable pesada ( $V_H$ ) que comprende polipéptidos de CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:58, 59 y 60, respectivamente.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano para usar en un método para aumentar la utilización de glucosa hepática y/o periférica en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el uso administrar una cantidad eficaz de la composición a dicho sujeto.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano para usar en un método para disminuir la resistencia a la insulina en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el uso administrar una cantidad eficaz de la composición a dicho sujeto.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano para usar en un método para tratar, prevenir o controlar la obesidad en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el uso administrar una cantidad eficaz de la composición a dicho sujeto.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano para usar en un método para lograr una normoglucemia sostenida en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el uso administrar una cantidad eficaz de la composición a dicho sujeto.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano para usar en un método para aumentar la proporción de tejido magro a grasa corporal en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición a dicho sujeto.

Los métodos en cuestión pueden ser eficaces para tratar o retrasar la aparición de la diabetes de tipo II y/o la obesidad. Por ejemplo, se puede retrasar la necesidad de administrar insulina exógena. El método puede ser eficaz para prevenir o frenar la pérdida de células beta pancreáticas. Por ejemplo, sin intención de estar limitado por la teoría, se cree que el método puede permitir que las células beta pancreáticas de un ser humano o animal no humano resistente a la insulina descansen, evitando así la pérdida de células beta pancreáticas funcionales.

Dicho sujeto puede haber sido diagnosticado con prediabetes o puede exhibir uno o más factores de riesgo para el desarrollo de diabetes de tipo II.

El sujeto puede ser premenopáusico, perimenopáusico, menopáusico o posmenopáusico.

- 5 El sujeto puede presentar uno o más síntomas de prediabetes, tales como un nivel de glucosa en sangre en ayunas de entre 100 mg/dl y 125 mg/dl; un nivel de azúcar en sangre de entre 140 mg/dL y 199 mg/dL dos horas después de ingerir una disolución de glucosa de 75 gramos o una disolución de glucosa de 1,75 gramos de glucosa por kilogramo de peso corporal, hasta una dosis máxima de 75 gramos; y/o hemoglobina glicosilada de entre 5,7% y 6,4%.

- 10 El sujeto puede presentar uno o más síntomas de diabetes, tales como un nivel de glucosa en sangre en ayunas superior a 125 mg/dl; un nivel de azúcar en sangre de al menos 200 mg/dl dos horas después de ingerir una disolución de glucosa de 75 gramos o una disolución de glucosa de 1,75 gramos de glucosa por kilogramo de peso corporal, hasta una dosis máxima de 75 gramos; y/o hemoglobina glicosilada de al menos 6,5%.

- 15 El sujeto puede presentar uno o más factores de riesgo para el desarrollo de diabetes de tipo II, tales como antecedentes familiares de diabetes de tipo II; uno o más padres o hermanos previamente diagnosticados con diabetes de tipo II; dislipidemia; unos niveles totales de triglicéridos en sangre de al menos 200 mg/dl; un nivel de lipoproteínas de alta densidad en sangre inferior a 35 mg/dl; obesidad; un índice de masa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>; antecedentes de diabetes gestacional; parto previo de un bebé con un peso al nacer superior a 4 kg (9 libras); hipertensión; presión arterial sistólica de al menos 140 mmHg; presión arterial diastólica de al menos 90 mmHg; una medición previa de glucosa en sangre en ayunas de al menos 99 mg/dL; enfermedad vascular; síndrome de ovario poliquístico; o acantosis nigricans.

El sujeto puede haber sido diagnosticado con diabetes de tipo II.

- 20 El sujeto puede ser refractario al tratamiento con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: GLP-1, exenatida-1, exendina, análogo de exendina, agonista de exendina, liraglutida, exenatida LAR, un antagonista de DPP-4, un agonista del receptor de GLP-1 y otro agonista de GLP-1; o tal compuesto puede estar contraindicado para la administración al sujeto.

- 25 Los usos pueden comprender además administrar a dicho sujeto un agente antidiabético o un agente antiobesidad distinto de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano. Dicho agente antidiabético o agente antiobesidad puede comprender uno o más de amilina, agonista de amilina, sulfonilureas, calcitonina, glucagón, agonistas de PPAR-gamma, agonistas del receptor de GPL-1, inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, análogos de amilina, biguanidas, agonistas del receptor de dopamina D2, meglitinidas, inhibidor de alfa-glucosidasa, secuestrante de ácidos biliares antidislipidémico, exendina, análogo de exendina, agonista de exendina, péptido inhibidor de gastrina ("gastrin inhibitory peptide", GIP), péptido de incretina, insulina, inhibidor de SGLT2, un inhibidor de la reabsorción de glucosa, fenofibrato, fibrato, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo antigrelina, un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR)-1(IIIb), FGFR-1(IIIc), anticuerpo o fragmento de anticuerpo y/o FGFR-4(IIIc), un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CD38, un anticuerpo anti-MIC-1 o un fragmento de unión a MIC-1, metformina o una combinación de cualquiera de los anteriores.

- 35 En un ejemplo de realización, dicho agente antidiabético es metformina.

El método puede ser eficaz para provocar la pérdida de peso.

- 40 El anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano administrado puede no aumentar significativamente la secreción de insulina *in vivo*, por ejemplo, puede no aumentar significativamente la secreción de insulina por encima de los niveles fisiológicos normales *in vivo*, o puede no aumentar significativamente la secreción de insulina en relación con el nivel de secreción de insulina antes de la administración del anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano.

Es posible que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano administrado no aumente la incidencia de pancreatitis o la expresión de marcadores o citoquinas asociados con la inflamación pancreática.

Dicha composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede administrarse a dicho sujeto a una dosificación entre aproximadamente 0,1 y 100,0 mg/kg de peso corporal del sujeto receptor.

- 50 Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede ser un anticuerpo humano. Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede ser de origen no natural. Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede ser un fragmento de anticuerpo no natural. Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede ser un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo. Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede ser un anticuerpo quimérico.

El anticuerpo anti-CGRP humano o los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento pueden unirse específicamente a los mismos epítomos lineales o conformacionales y/o pueden competir por unirse a los mismos epítomos lineales o conformacionales o solapantes en un polipéptido CGRP intacto o un fragmento del mismo, tal como un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado del grupo que consiste en: (a) Ab1 que comprende la VL de SEQ ID



NO:2 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:4; (b) Ab2 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:12 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:14; (c) Ab3 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:22 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:24; (d) Ab4 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:32 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:34; (e) Ab5 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:42 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:44; (f) Ab6 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (g) Ab7 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (h) Ab8 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (i) Ab9 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (j) Ab10 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:72 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:74; (k) Ab11 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:82 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:84; (l) Ab12 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:92 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:94; (m) Ab13 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:102 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:104; y (n) Ab14 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:112 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:114.

El anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano para su uso según la presente invención comprende: (i) una cadena variable ligera (V<sub>L</sub>) que comprende polipéptidos de la región determinante de complementariedad (CDR)1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:55, 56 y 57, respectivamente; y (ii) una cadena variable pesada (V<sub>H</sub>) que comprende polipéptidos de CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:58, 59 y 60, respectivamente. El anticuerpo anti-CGRP humano o los fragmentos de anticuerpo descritos en el presente documento pueden comprender al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o las seis CDR contenidas en un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en: (a) Ab1 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:2 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:4; (b) Ab2 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:12 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:14; (c) Ab3 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:22 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:24; (d) Ab4 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:32 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:34; (e) Ab5 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:42 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:44; (f) Ab6 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (g) Ab7 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (h) Ab8 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (i) Ab9 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (j) Ab10 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:72 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:74; (k) Ab11 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:82 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:84; (l) Ab12 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:92 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:94; (m) Ab13 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:102 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:104; y (n) Ab14 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:112 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:114.

El anticuerpo anti-CGRP humano o los fragmentos de anticuerpo descritos en el presente documento pueden tener una secuencia polipeptídica al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, o al menos 99% idéntica a un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en: (a) Ab1 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:2 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:4; (b) Ab2 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:12 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:14; (c) Ab3 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:22 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:24; (d) Ab4 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:32 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:34; (e) Ab5 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:42 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:44; (f) Ab6 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (g) Ab7 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (h) Ab8 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (i) Ab9 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (j) Ab10 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:72 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:74; (k) Ab11 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:82 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:84; (l) Ab12 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:92 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:94; (m) Ab13 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:102 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:104; y (n) Ab14 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:112 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:114.

El anticuerpo anti-CGRP humano o los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento pueden comprender un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en: (a) Ab1 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:2 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:4; (b) Ab2 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:12 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:14; (c) Ab3 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:22 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:24; (d) Ab4 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:32 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:34; (e) Ab5 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:42 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:44; (f) Ab6 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (g) Ab7 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (h) Ab8 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:52 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:54; (i) Ab9 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:62 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:64; (j) Ab10 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:72 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:74; (k) Ab11 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:82 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:84; (l) Ab12 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:92 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:94; (m) Ab13 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:102 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:104; y (n) Ab14 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:112 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:114.

El anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede comprender un anticuerpo humano, quimérico o humanizado. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano puede comprender un fragmento Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, IgNar o MetMab u otro fragmento de anticuerpo monovalente.

La descripción proporciona una composición adecuada para su uso en un método como se describe en el presente documento, por ejemplo, como se indica en los párrafos anteriores, que puede comprender una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CGRP humano y un agente antidiabético o antiobesidad que no sea un anticuerpo anti-CGRP humano o un fragmento de anticuerpo. El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo puede ser uno de los descritos en el presente documento, por ejemplo, que puede unirse específicamente al mismo epítipo(s) lineal(es) o conformacional(es), puede competir por unirse al mismo epítipo(s) lineal(es) o conformacional(es) o solapante(s) en un polipéptido CGRP intacto o un fragmento del mismo, puede tener una secuencia polipeptídica al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos 99% idéntica a un anticuerpo anti-CGRP humano, o puede comprenderlo, seleccionado del grupo que consiste en (a) Ab1 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:2 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:4; (b) Ab2 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:12 y la V<sub>H</sub> de SEQ ID NO:14; (c) Ab3 que comprende la V<sub>L</sub> de SEQ ID NO:22

y la  $V_H$  de SEQ ID NO:24; (d) Ab4 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:32 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:34; (e) Ab5 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:42 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:44; (f) Ab6 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:52 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:54; (g) Ab7 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:62 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:64; (h) Ab8 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:52 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:54; (i) Ab9 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:62 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:64; (j) Ab10 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:72 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:74; (k) Ab11 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:82 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:84; (l) Ab12 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:92 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:94; (m) Ab13 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:102 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:104; y (n) Ab14 que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:112 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:114.

Dicho agente antidiabético o antiobesidad comprende uno o más de amilina, agonista de amilina, sulfonilureas, calcitonina, glucagón, agonistas de PPAR-gamma, agonistas del receptor de GPL-1, inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, análogos de amilina, biguanidas, agonistas del receptor de dopamina D2, meglitinidas, inhibidor de alfa-glucosidasa, secuestrante de ácidos biliares antilipídico, exendina, análogo de exendina, agonista de exendina, péptido inhibidor de gastrina (GIP), péptido de incretina, insulina, inhibidor de SGLT2, un inhibidor de la reabsorción de glucosa, fenofibrato, fibrato, metformina, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo antigrelina, un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR)-1(IIIb), FGFR-1(IIIc), un anticuerpo o fragmento de anticuerpo y/o FGFR-4(IIIc), un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-CD38, un anticuerpo anti-MIC-1 o un fragmento de unión a MIC-1, o una combinación de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, dicho otro agente antidiabético o antiobesidad puede comprender metformina.

#### Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Figura 1A-D. Niveles de glucosa en sangre e insulina plasmática antes y después del tratamiento. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  PEE. ##  $p < 0,01$  frente al vehículo con ANOVA unidireccional + prueba de Dunnett post-hoc. A: La glucosa en sangre se midió tras haber ingerido alimento antes de los tratamientos, 18 horas después del tratamiento con vehículo, Ab14 y metformina y 42 horas después del tratamiento con vehículo y Ab14. B: La insulina plasmática se midió tras haber ingerido alimento antes de los tratamientos, 18 horas después del tratamiento con metformina y 42 horas después del tratamiento con vehículo y Ab14. C: HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina = glucosa (mM) X insulina ( $\mu$ U/mL)/22,5) se calculó antes del tratamiento, 18 h después del tratamiento con metformina y 42 h después del tratamiento con vehículo y Ab14. D: La glucosa en sangre se midió en ayunas justo antes del pinzamiento (24 h después del tratamiento con metformina y 48 h después del tratamiento con vehículo y Ab14). Leyenda: Barra más a la izquierda en cada grupo, vehículo; barra central en cada grupo, tratamiento con Ab14; barra más a la derecha en cada grupo, tratamiento con metformina.

Figura 2A-C. Evolución de la tasa de infusión de glucosa durante el procedimiento de pinzamiento (A), media de glucosa en sangre durante el estado estacionario (B) y niveles de insulina plasmática al final del pinzamiento (C). Los resultados se expresan como la media  $\pm$  PEE. A: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  frente al vehículo con un ANOVA bidireccional con prueba de Bonferroni post-hoc. Leyenda para la figura 2A: línea superior, tratamiento con metformina; línea intermedia, tratamiento con Ab14; línea inferior, tratamiento con vehículo (en el momento de 180 min). Leyenda para la figura 2B-2C: barra más a la izquierda en cada grupo, vehículo; barra central en cada grupo, tratamiento con Ab14; barra más a la derecha en cada grupo, tratamiento con metformina.

Figura 3. Flujo de glucosa medido. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  PEE. #  $p < 0,05$  frente al vehículo con un ANOVA unidireccional con la prueba de Dunnett post-hoc. Los pinzamientos se realizaron en condiciones de ayuno de 6 horas. Se perfundieron 0,3 U/Kg/h de insulina y  $^3$ H-glucosa durante 180 minutos. Se calcularon los promedios de la tasa de infusión de glucosa, el recambio corporal total, la producción de glucosa hepática (HGP), la glucólisis y la síntesis de glucógeno entre 140 y 180 minutos correspondientes al estado estacionario. Leyenda: Barra más a la izquierda en cada grupo, vehículo; barra central en cada grupo, tratamiento con Ab14; barra más a la derecha en cada grupo, tratamiento con metformina.

Figura 4A-C. Utilización específica de glucosa en tejidos *in vivo*. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  PEE. #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$  frente al vehículo con un ANOVA unidireccional con la prueba de Dunnett post-hoc. A: utilización de glucosa en tejido adiposo blanco del epidídimo (EWAT), tejido adiposo blanco inguinal (IWAT) y piel (como control negativo). B: utilización de glucosa en músculo vasto lateral (VL) mixto y músculo extensor largo de los dedos (EDL) glucolítico. C: utilización de glucosa en músculo sóleo oxidativo y vértice cardíaco. Leyenda: Barra más a la izquierda en cada grupo, vehículo; barra central en cada grupo, tratamiento con Ab14; barra más a la derecha en cada grupo, tratamiento con metformina.

Figura 5. Peso corporal promedio a lo largo del tiempo para animales alimentados con una dieta rica en fructosa y rica en grasas o animales de control alimentados con pienso normal. Leyenda: línea superior, dieta rica en grasas y rica en fructosa; línea inferior, pienso control.

Figura 6. Ganancia de peso corporal a lo largo del tiempo para los grupos de animales que se muestran en la figura 5. Línea superior: dieta rica en grasas y rica en fructosa; línea inferior: pienso control. Leyenda: línea superior, dieta rica en grasas y rica en fructosa; línea inferior, pienso control.

Figura 7. Ganancia de peso corporal a lo largo del tiempo para animales alimentados con una dieta rica en grasas después del tratamiento con Ab14 (10, 30 o 100 mg/kg) o metformina, así como animales tratados con vehículo y animales de control alimentados con pienso normal. El tratamiento se administró el día 0. Las líneas en el gráfico en orden de menor a mayor en el día 7 son: pienso normal (NC) más vehículo; dieta rica en grasas (HFD) más metformina; HFD más Ab14 30 mg/kg; HFD más Ab14 10 mg/kg; HFD más vehículo; HFD más Ab14 100 mg/kg.

Figura 8A. La ingesta de alimentos para los animales mostrados en la figura 7. Las líneas en el gráfico en orden de menor a mayor en el día 7 son: dieta rica en grasas (HFD) más metformina; HFD más Ab14 30 mg/kg; HFD más Ab14 10 mg/kg; HFD más Ab14 100 mg/kg; HFD más vehículo; pienso normal (NC) más vehículo.

Figura 8B. La ingesta acumulada de alimentos para los animales que se muestran en la figura 7. Leyenda: el orden de las barras de izquierda a derecha es: pienso normal (NC) más vehículo; dieta rica en grasas (HFD) más vehículo; HFD más Ab14 10 mg/kg; HFD más Ab14 30 mg/kg; HFD más Ab14 100 mg/kg; HFD más metformina.

Figura 9. Glucosa en sangre en ayunas para animales alimentados con una dieta rica en grasas después del tratamiento con Ab14 (10, 30 o 100 mg/kg) o metformina, así como animales tratados con vehículo y animales de control alimentados con pienso normal. El tratamiento se administró el día 0. Leyenda: el orden de las barras de izquierda a derecha es como en la figura 8B.

Figura 10. Insulina plasmática en ayunas para animales alimentados con una dieta rica en grasas después del tratamiento con Ab14 (10, 30 o 100 mg/kg) o metformina, así como animales tratados con vehículo y animales de control alimentados con pienso normal. El tratamiento se administró el día 0. Leyenda: el orden de las barras de izquierda a derecha en cada grupo es como en la figura 8B.

Figura 11. Insulina plasmática (panel superior) y péptido C (paneles inferiores izquierdo y derecho) antes y durante el pinzamiento de glucosa realizado después de 15 días de tratamiento con Ab14 o metformina. Los animales fueron alimentados con una dieta rica en grasas durante 6 semanas antes del tratamiento. Leyenda: el orden de las barras de izquierda a derecha es como en la figura 8B.

Figura 12. HOMA-IR para animales alimentados con una dieta rica en grasas después del tratamiento con Ab14 (10, 30 o 100 mg/kg) o metformina, así como animales tratados con vehículo y animales de control alimentados con pienso normal. El tratamiento se administró el día 0. Leyenda: el orden de las barras de izquierda a derecha es como en la figura 8B.

Figura 13. Tasa de infusión de glucosa para un pinzamiento de glucosa realizada después de 15 días de tratamiento con Ab14 o metformina, así como animales tratados con vehículo y animales de control alimentados con pienso normal. Los animales fueron alimentados con una dieta rica en grasas durante 6 semanas antes del tratamiento. El pinzamiento de glucosa se realizó a dos tasas de infusión de insulina diferentes (5 mU/kg/min, el estado estacionario se alcanza aproximadamente a los 70-100 min, y 15 mU/kg/min, el estado estacionario se alcanza aproximadamente a los 170-210 min). Leyenda: marcadores circulares, pienso normal; marcadores cuadrados medianos, dieta rica en grasas (HFD) más vehículo; triángulos que apuntan hacia arriba, HFD más Ab14 10 mg/kg; triángulos que apuntan hacia abajo, HFD más Ab14 30 mg/kg; rombos, HFD más Ab14 100 mg/kg; cuadrados grandes, HFD más metformina. Las barras de error que se muestran son la media más o menos PEE.

Figura 14. Tasa media de infusión de glucosa durante el estado estacionario para los experimentos de pinzamiento de glucosa que se muestran en la figura 13. Las tasas de infusión de glucosa se muestran para las tasas de infusión de insulina baja y alta (5 mU/kg/min, el estado estacionario se alcanza aproximadamente a los 70-100 min, y 15 mU/kg/min, el estado estacionario se alcanza aproximadamente a los 170-210 min). El orden de las barras en cada grupo es como en la figura 8B.

Figura 15. Los flujos medios de glucosa durante los experimentos de pinzamiento de glucosa que se muestran en la figura 13. Los resultados se muestran para la tasa de infusión de insulina más baja (5 mU/kg/min), el estado estacionario se alcanza a aproximadamente 70-100 minutos. Leyenda: el orden de las barras de izquierda a derecha en cada grupo es: dieta rica en grasas (HFD) más vehículo; HFD más Ab14 10 mg/kg; HFD más Ab14 30 mg/kg; HFD más Ab14 100 mg/kg; HFD más metformina.

Figura 16. Los flujos medios de glucosa durante los experimentos de pinzamiento de glucosa que se muestran en la figura 13. Los resultados se muestran para la tasa de infusión de insulina más alta (15 mU/kg/min), el estado estacionario se alcanza a aproximadamente 170-210 minutos. Leyenda: el orden de las barras en cada grupo es como en la figura 15.

Figura 17. Perfiles toxicocinéticos medios de un anticuerpo anti-CGRP (específicamente, Ab6) después de una inyección en bolo i.v. en ratas macho Sprague-Dawley. La concentración plasmática a lo largo del tiempo se muestra durante 168 horas (7 días), apoyando la dosificación semanal como se realiza en los ejemplos a continuación. Leyenda: marcadores cuadrados, Ab14 10 mg/kg/semana; marcadores triangulares que apuntan hacia arriba, Ab14 30 mg/kg/semana; marcadores de rombos, Ab14 100 mg/kg/semana.

Figura 18A-D. HOMA-IR tras 6 horas de ayuno (A), glucosa en sangre (B), insulina plasmática (C) y peso corporal (D) en ratas ZDF de 8 semanas. Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. # $p<0,05$ ; ###  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). El orden de las barras (de izquierda a derecha) en las figuras 18A-D es: (1) ratas magras ZDF tratadas con vehículo 1 y vehículo 2; (2) ratas ZDF tratadas con vehículo 1 y vehículo 2; (3) ratas ZDF tratadas con Ab14 20 mg/kg/semana y vehículo 2; (4) ratas ZDF tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana y vehículo 2; (5) ratas ZDF tratadas con vehículo 1 y metformina ("met") 200 mg/kg/día; (6) ratas ZDF tratadas con vehículo 1 y pioglitazona 10 mg/kg/día; (7) ratas ZDF tratadas con Ab14 20 mg/kg/semana y metformina 200 mg/kg/día; y (8) ratas ZDF tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana y metformina 200 mg/kg/día.

Figura 19A-B. Seguimiento del peso corporal (A) y del aumento de peso corporal (B). Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. \$  $p<0,05$  (figura 19A: ratas tratadas con pioglitazona el día 8; ratas tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana + metformina el día 28; figura 19B: ratas tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana + metformina los días 22 y 25); \$\$  $p<0,01$  (figura 19B: ratas tratadas con 60 mg/kg/semana de Ab14 + metformina el día 28); \$\$\$  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (figura 19A: ratas tratadas con pioglitazona en todos los momentos entre los días 11-28; ratas magras ZDF tratadas con vehículo en todos los momentos de tiempo) (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 20A-B. Seguimiento de ingesta de alimentos (A) y consumo de alimentos acumulado (B). Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en la figura 20B es igual que en las figuras 18A-D. \$  $p<0,05$  (figura 20A: ratas tratadas con pioglitazona en los días 20 y 22); \$\$  $p<0,01$  (figura 20A: ratas tratadas con pioglitazona en el día 15); \$\$\$  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (figura 20a: ratas magras ZDF tratadas con vehículo en todos los momentos) (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc). ##  $p<0,01$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney).

Figura 21A-D. Glucosa en sangre (A), insulina plasmática (B), HOMA-IR (C) y péptido C (D) en condiciones de ayuno de 6 horas (día 0) o durante la noche (días 12, 19, 26). Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en las figuras 21A-D es igual que en las figuras 18A-D. # $p<0,05$ ; ###  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Kruskal-Wallis + prueba de Dunn post-hoc). ++ $p<0,01$ ; frente al grupo de metformina y grupo de AB14 20 mg/kg + metformina (ANOVA de 1 vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc). \$ $p<0,05$ ; \$\$  $p<0,01$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 22. Niveles de fructosamina. Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en la figura 22 es igual que en las figuras 18A-D. ###  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*\*  $p<0,01$  frente al vehículo ZDF (Kruskal-Wallis + prueba de Dunn post-hoc). \$\$\$  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 23. Niveles de HbA1c. Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en la figura 23 es igual que en las figuras 18A-D. ###  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*\*\*  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Kruskal-Wallis + prueba de Dunn post-hoc). + $p<0,05$ ; frente al grupo AB14 60 mg/kg (ANOVA de 1 vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc). \$ $p<0,05$ ; \$\$  $p<0,01$ ; \$\$\$  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 24A-B. Niveles plasmáticos de triglicéridos (A) y ácidos grasos libres (B) en condiciones de ayuno de 6 horas (día 0) o durante la noche (días 12, 19 y 26). Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en las figuras 24A-D es igual que en las figuras 18A-D. ###  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Kruskal-Wallis + prueba de Dunn post-hoc). + $p<0,05$ ; ++ $p<0,01$ ; +++  $p<0,001$  frente al grupo con metformina o grupo con Ab14 60 mg/kg + metformina (ANOVA de 1 vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc). \$ $p<0,05$ ; \$\$  $p<0,01$ ; \$\$\$  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 25A-C. Niveles plasmáticos de colesterol total (A), colesterol HDL (B) y colesterol no HDL (C). Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en las figuras 25A-C es igual que en las figuras 18A-D. # $p<0,05$ ; ## $p<0,01$ ; ###  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 1 vía + prueba de Dunnett post-hoc). + $p<0,05$ ; ++  $p<0,01$  frente al grupo de metformina o grupos de Ab14 + metformina (ANOVA de 1 vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc). \$ $p<0,01$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 26A-C. Niveles plasmáticos de colesterol total (A), colesterol HDL (B) y colesterol no HDL (C) en relación con el día 0. Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en las figuras 26A-C es igual que en las figuras 18A-D. # $p<0,05$ ; ## $p<0,01$ ; ###  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (prueba de la t no apareada). \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 1 vía + prueba de Dunnett post-hoc). + $p<0,05$ ; vs grupo de metformina (ANOVA de 1 vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc). \$ $p<0,05$ ; \$\$\$  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 27A-C. Prueba de tolerancia oral a la glucosa el día 26 en condiciones de ayuno nocturno (A), área bajo la curva ("area under the curve", AUC) calculada a partir de la glucosa en sangre medida en T0 (B) y calculada a partir del valor relativo frente a T0 (C). Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en las figuras 27B-C es igual que en las figuras 18A-D. \$\$\$  $p<0,001$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

post-hoc) (figura 27A: se muestran todos los momentos para ratas magras ZDF tratadas con vehículo y ratas tratadas con pioglitazona). ###  $p < 0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*\*\*  $p < 0,001$  frente al vehículo ZDF (Kruskal-Wallis + prueba de Dunn post-hoc).

Figura 28A-B. Niveles plasmáticos de insulina (A) y péptido C (B) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa el día 26. Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en las figuras 28A-B es igual que en las figuras 18A-D. ###  $p < 0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*  $p < 0,05$  frente al vehículo ZDF (Kruskal-Wallis + prueba de Dunn post-hoc). \$\$  $p < 0,01$ ; \$\$\$  $p < 0,001$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 29A-B. Expresión relativa a partir de T-60 de los niveles de insulina plasmática (A) y péptido C (B) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa el día 26. Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras en cada grupo en las figuras 29A-B es igual que en las figuras 18A-D. #  $p < 0,05$ ; ###  $p < 0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*  $p < 0,05$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 1 vía + prueba de Dunnett post-hoc). +  $p < 0,05$ ; vs grupo de metformina (ANOVA de 1 vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc). \$  $p < 0,05$ ; \$\$  $p < 0,01$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc).

Figura 30A-C. Contenido pancreático: proinsulina (A), insulina (B) y proporción de proinsulina/insulina (C). Los resultados se expresan como media  $\pm$  PEE. El orden de las barras (de izquierda a derecha) en las figuras 30A-C es: ratas magras ZDF tratadas con vehículo 1 y vehículo 2; ratas ZDF tratadas con vehículo 1 y vehículo 2; ratas ZDF tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana y vehículo 2; ratas ZDF tratadas con vehículo 1 y metformina 200 mg/kg/día; y ratas ZDF tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana y metformina 200 mg/kg/día. #  $p < 0,05$ ; ###  $p < 0,001$  frente al vehículo ZDF (Mann Whitney). \*  $p < 0,05$  frente al vehículo ZDF (ANOVA de 1 vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc).

Figura 31. Análisis inmunohistoquímico del páncreas: cuantificación del marcaje de insulina. El orden de las barras (de izquierda a derecha) en la figura 31 es: ratas magras ZDF tratadas con vehículo 1 y vehículo 2; ratas ZDF tratadas con vehículo 1 y vehículo 2; ratas ZDF tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana y vehículo 2; ratas ZDF tratadas con vehículo 1 y metformina 200 mg/kg/día; y ratas ZDF tratadas con Ab14 60 mg/kg/semana y metformina 200 mg/kg/día.

## Descripción detallada

La presente invención está definida por las reivindicaciones.

Los presentes inventores descubrieron que los anticuerpos anti-CGRP producían una utilización de glucosa significativamente mayor en el músculo periférico en comparación con la metformina, sin ningún aumento aparente en la tasa de utilización de glucosa en el tejido adiposo blanco. Además, los anticuerpos anti-CGRP descritos en este documento aumentaron la utilización de glucosa en el corazón, mientras que la metformina produjo una disminución en la tasa de utilización de glucosa en el corazón. Además, los anticuerpos anti-CGRP descritos en este documento inhibieron la producción de glucosa hepática, de manera similar al efecto obtenido con la administración de metformina.

El anticuerpo anti-CGRP, Ab14, que es un potente antagonista funcional, se evaluó en modelos animales preclínicos de metabolismo de glucosa normal y alterado para determinar sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina y el control glucémico en ratas normales (ejemplo 1), en ratas obesas inducidas por una dieta hiperinsulinémica pero normoglucémica (DIO) que habían sido alimentadas con una dieta rica en grasas/rica en fructosa durante seis semanas para inducir el síndrome metabólico (ejemplo 2), y en ratas grasas diabéticas Zucker (ZDF) que estaban progresando desde un estado prediabético (hiperinsulinémico, normoglucémico) a un estado diabético sintomático (hipoinsulinémico, hiperglucémico) (ejemplo 3).

En el ejemplo 1, se realizó un estudio de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico con Ab14 para determinar sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina corporal, así como en la sensibilidad a la insulina específica de tejido en ratas normales que son normoglucémicas, normoinsulinémicas y tienen sensibilidades normales a la insulina específicas de tejido y corporal. Ab14 se administró por vía intravenosa como una sola administración de 100 mg/kg a ratas normales 48 horas antes de un procedimiento de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico. Los resultados de la evaluación de los niveles de glucosa e insulina en plasma medidos justo antes del procedimiento de pinzamiento indicaron que Ab14 redujo los niveles de insulina en plasma en relación con los controles tratados con vehículo sin alterar los niveles de glucosa en plasma. Las reducciones resultantes en HOMA-IR indicaron mejoras en la sensibilidad a la insulina corporal.

El procedimiento de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico confirmó esta mejora en la sensibilidad a la insulina corporal por el antagonismo de CGRP, en el que, en estado estacionario, tanto la tasa de infusión de glucosa como la tasa de renovación (utilización) de glucosa corporal fueron elevadas en relación con los controles tratados con vehículo. El aumento de la tasa de infusión de glucosa y el recambio de glucosa corporal con una infusión constante de insulina fue indicativo de una mayor sensibilidad a la insulina corporal.

En coherencia con el aumento en la tasa de infusión de glucosa y el recambio de glucosa corporal, Ab14 aumentó la utilización de glucosa hepática para la glucólisis y la síntesis de glucógeno en relación con los controles tratados con vehículo y se redujo la producción de glucosa hepática. Estas observaciones son indicativas de una mayor sensibilidad a la insulina hepática por el antagonismo de CGRP que da como resultado una mayor utilización hepática del mayor

suministro de glucosa internalizada tanto para la generación de energía como para el almacenamiento, mientras que al mismo tiempo inhibe la producción de glucosa hepática *de novo*.

El antagonismo de CGRP también aumentó la utilización de glucosa en el músculo esquelético glucolítico y oxidativo (vasto lateral, indicativo de glucolítico más oxidativo mixto; extensor largo de los dedos, indicativo de glucolítico, y sóleo, indicativo de oxidativo). Los mayores aumentos en la utilización de glucosa se produjeron en el vasto lateral metabólico mixto. Estas observaciones son indicativas de una mayor sensibilidad a la insulina del músculo esquelético causada por el antagonismo de CGRP. El antagonismo de CGRP también aumentó la utilización de glucosa cardíaca. Por contraste, las tasas de utilización de glucosa en los depósitos de grasa visceral o subcutánea no se vieron afectadas, lo que sugiere que el antagonismo de CGRP no aumentó sustancialmente la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo blanco.

Tal como se mencionó anteriormente, los animales utilizados en este estudio eran ratas normoglucémicas con sensibilidades normales a la insulina corporal y específicas de tejido, lo que hace que las mejoras en la sensibilidad a la insulina en estos animales sean más difíciles de demostrar. Por lo tanto, aunque las mejoras en algunos de los criterios de valoración individuales evaluados en este estudio no alcanzaron significancia estadística, la observación de que tendieron en la misma dirección que los que sí lo hicieron sugiere que una mayor potencia del estudio permitiría que otros parámetros medidos alcanzaran significancia estadística. Además, dado que en general hay un alto grado de traslación de los resultados de los estudios de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico realizados en animales de experimentación a estudios de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico realizados en el entorno clínico, estas observaciones sugieren el potencial del antagonismo de CGRP para mejorar la sensibilidad a la insulina específica de tejido y corporal en seres humanos.

En el ejemplo 2, los efectos del antagonismo de CGRP mediante la administración crónica de Ab14 sobre la sensibilidad a la insulina hepática y periférica en animales resistentes a la insulina se evaluaron en ratas que se convirtieron en hiperinsulinémicas y resistentes a la insulina, pero no hiperglucémicas, mediante una alimentación prolongada con una dieta rica en grasas/rica en fructosa. Se alimentó a las ratas con una dieta que contenía 69% de grasa y 14% de fructosa durante siete semanas antes del inicio de la administración del compuesto para inducir el síndrome metabólico. Al final del período de tratamiento de dieta de siete semanas, las ratas continuaron recibiendo la dieta rica en grasas/rica en fructosa y, además, recibieron Ab14 por vía intravenosa en dosis de 0 mg/kg (vehículo), 10 mg/kg, 30 mg/kg o 100 mg/kg una vez a la semana durante 2 semanas.

En comparación con el grupo de control tratado con vehículo y alimentado con una dieta rica en grasas, el antagonismo de CGRP no tuvo efecto sobre el consumo de alimentos o el peso corporal, lo que indica que los efectos del antagonismo de CGRP sobre los parámetros adicionales evaluados a continuación no fueron el resultado de la restricción calórica o la pérdida de peso.

Al final del período de tratamiento, todas las dosis de Ab14 redujeron el HOMA-IR en relación con los controles tratados con vehículo, lo que indica mejoras en la sensibilidad a la insulina corporal. Esta reducción en HOMA-IR se debió principalmente a una reducción en los niveles de insulina en plasma, que se produjo en todas las dosis de Ab14. La reducción de la insulina plasmática fue el resultado de una menor producción de insulina en lugar de una mayor degradación de la insulina, ya que el péptido C plasmático, un subproducto de la síntesis de insulina pancreática, se redujo en paralelo a la reducción de la insulina plasmática. Los niveles de glucosa en plasma solo se redujeron ligeramente con las dos dosis más bajas de Ab14, pero se redujeron sustancialmente en relación con los controles tratados con vehículo con la dosis de 100 mg/kg de Ab14.

Inmediatamente después del último día de tratamiento, se realizó un procedimiento de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico de dos etapas usando primero una infusión de una cantidad fisiológica de insulina y segundo una concentración de insulina suprafisiológica. Las tres dosis de Ab14 aumentaron la tasa de infusión de glucosa en estado estacionario en relación con los controles tratados con vehículo después de concentraciones de infusión de insulina tanto fisiológicas como suprafisiológicas. Esto es coherente con una mejora en la sensibilidad a la insulina corporal. Las tres dosis de Ab14 también aumentaron las tasas de recambio (utilización) de glucosa corporal, aumentaron la utilización de glucosa hepática para la glucólisis y la síntesis de glucógeno e inhibieron la producción de glucosa hepática en relación con los controles tratados con vehículo después de la infusión de concentraciones fisiológicas de insulina, lo que concuerda con las mejoras en la sensibilidad a la insulina corporal y hepática. La producción de glucosa hepática también se evitó por completo después de la infusión de concentraciones de insulina suprafisiológicas.

Las similitudes entre los efectos agudos del antagonismo de CGRP en ratas normales (ejemplo 1) y sus efectos crónicos en ratas normoglucémicas, hiperinsulinémicas, resistentes a la insulina (ejemplo 2) indican la capacidad del antagonismo de CGRP para funcionar crónicamente para tratar la resistencia a la insulina establecida. Además, como se mencionó anteriormente, dado que en general hay un alto grado de traslación de los resultados de los estudios de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico realizados en animales de experimentación a estudios de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico realizados en el entorno clínico, estas observaciones sugieren el potencial del antagonismo de CGRP para mejorar la sensibilidad a la insulina corporal y específica de tejido en seres humanos resistentes a la insulina con prediabetes o síndrome metabólico. Finalmente, la capacidad del antagonismo de CGRP para reducir los niveles de glucosa en plasma en estos animales normoglucémicos, aunque solo a la dosis más alta

evaluada, sugiere el potencial del antagonismo de CGRP para reducir también los niveles de glucosa en plasma en pacientes hiperglucémicos.

En el ejemplo 3, se evaluaron los efectos de la administración crónica de Ab14 sobre el control de la glucosa en ratas ZDF que progresaban desde un estado prediabético (hiperinsulinémico, normoglucémico) a un estado diabético sintomático (hipoinsulinémico, hiperglucémico). Estos animales desarrollan prediabetes, caracterizada por hiperinsulinemia marcada para compensar el desarrollo de resistencia a la insulina, pero con poca o ninguna hiperglucemia, a las siete semanas de edad. Esto progresa rápidamente a diabetes sintomática, caracterizada por hipoinsulinemia, como resultado de la insuficiencia de las células beta pancreáticas, e hiperglucemia marcada a las 10-12 semanas de edad.

A las 8 semanas de edad, las ratas ZDF se seleccionaron según su HOMA-IR y se trataron con Ab14 a 20 o 60 mg/kg una vez a la semana durante 28 días. Además de evaluar las acciones del antagonista de CGRP Ab14 sobre el control glucémico en este modelo animal, también se evaluaron los efectos del antagonismo de CGRP en combinación con el fármaco comercializado metformina (200 mg/kg/día). La metformina sola produjo una prevención parcial del aumento de la glucosa en sangre en ayunas, una prevención parcial de la reducción de los niveles de insulina y péptido C en plasma, una prevención completa de la reducción de los niveles de proinsulina pancreática, una prevención parcial de la reducción de los niveles de insulina pancreática, y una reducción en la vacuolización, hiperplasia y fibrosis de los islotes pancreáticos que fueron de magnitudes similares a las descritas anteriormente para la dosis alta de Ab14. Sin embargo, la combinación de Ab14 y metformina produjo una prevención sustancialmente mayor del aumento de la glucosa en sangre en ayunas, la reducción de los niveles plasmáticos de insulina y péptido C, la reducción de los niveles de proinsulina e insulina pancreática y la reducción de la fibrosis de los islotes pancreáticos que cualquiera de los compuestos por sí solos. Esto sugiere que los efectos de la metformina pueden verse potenciados por un antagonista de CGRP como Ab14.

Además, la combinación de Ab14 y metformina produjo una reducción sustancial de los niveles de HbA1c (un marcador de la glucación de la hemoglobina) y, en menor medida, una reducción de los niveles de fructosamina (un marcador de la glucación de la albúmina plasmática) en relación con los controles tratados con vehículo después de 28 días de tratamiento. Esto es coherente con la mayor reducción de los niveles de glucosa en plasma producida por la combinación de Ab14 más metformina que con cualquiera de los agentes por sí solos. Estos resultados sugieren que la combinación de un antagonista de CGRP y metformina puede afectar favorablemente las complicaciones diabéticas mediadas por hiperglucemia.

De manera similar, la combinación de la dosis alta de Ab14 con metformina mostró una mejora en la excursión de glucosa y el AUC de glucosa en relación con los animales tratados con vehículo después de la administración del bolo de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa ("oral glucose tolerance test", oGTT) realizada el día 26 del estudio. Además, debido a que, para el día 26 del estudio, la destrucción de las células beta en estos animales había progresado más allá del punto de su capacidad para aumentar la secreción de insulina en respuesta a una exposición a la glucosa, se espera que podría haberse observado una mejora aún más sustancial en la excursión de glucosa y el AUC de la glucosa con la combinación de Ab14 más metformina si la oGTT se hubiera realizado dos semanas antes o en otro momento antes de la destrucción completa de las células beta.

La rata ZDF utilizada en el ejemplo 3 es un modelo muy grave de progresión de la diabetes que avanza rápidamente desde un estado prediabético resistente a la insulina hasta una diabetes sintomática con una destrucción completa de las células beta en un transcurso de solo unas pocas semanas. Esto limita la oportunidad de evaluar las modulaciones de la progresión de la enfermedad, lo que hace que las mejoras relacionadas con los compuestos en la progresión de la enfermedad y la protección de las células beta sean difíciles de demostrar en estos animales. Por lo tanto, cualquier demostración de un retraso modesto en la progresión de la enfermedad por parte del antagonista de CGRP Ab14, como se describió anteriormente, sugiere el potencial de afectar también la progresión de la enfermedad en la clínica. Además, la capacidad de mejorar la eficacia general del tratamiento a través de la combinación del antagonismo de CGRP con metformina también respalda la mejora de la eficacia de la terapia combinada en la clínica.

Los resultados de los ejemplos presentados en esta solicitud indican que el antagonismo de CGRP tiene la capacidad de mejorar la sensibilidad a la insulina corporal, la sensibilidad a la insulina hepática y la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético. Estas mejoras se pueden observar de forma aguda o crónica en animales normales que son normoinsulinémicos y normoglucémicos y tienen una sensibilidad normal a la insulina, así como en animales resistentes a la insulina que son hiperinsulinémicos, pero aún no hiperglucémicos. Estos resultados indican que el antagonismo de CGRP debería disminuir la resistencia a la insulina que se presenta en pacientes con síndrome metabólico, prediabetes u otras afecciones prediabéticas y además que el antagonismo de CGRP puede ser capaz de frenar la progresión de estas enfermedades a una diabetes sintomática.

Además, la capacidad del antagonista de CGRP Ab14 para reducir la hiperinsulinemia presente en animales resistentes a la insulina al reducir la secreción pancreática de insulina sugiere que Ab14 puede tener un efecto de conservación de células beta pancreáticas al permitir que el páncreas de un animal resistente a la insulina descanse. Esto puede retrasar aún más la progresión del síndrome metabólico, la prediabetes y otras afecciones prediabéticas a una diabetes sintomática en la clínica.

Además, la capacidad de Ab14 para reducir los niveles de glucosa en plasma en ratas hiperinsulinémicas pero normoglucémicas resistentes a la insulina y para frenar la progresión de la prediabetes a una diabetes sintomática en ratas ZDF y para mantener una reducción de los niveles de glucosa en plasma en animales con diabetes sintomática que tienen poco a ninguna capacidad residual para aumentar la producción de insulina indica que el antagonismo de CGRP puede tener la capacidad de afectar a la progresión de la enfermedad no solo en los estados prediabéticos descritos anteriormente sino también en la diabetes sintomática.

Por lo tanto, tomados en conjunto, los resultados de estos estudios indican claramente que un antagonista de CGRP como Ab14 puede afectar favorablemente a la resistencia a la insulina y al control anómalo de la glucosa en un entorno clínico tanto en pacientes con afecciones prediabéticas como en pacientes con diabetes sintomática o en desarrollo.

Finalmente, la capacidad del antagonista de CGRP Ab14 para mejorar las acciones de la metformina en la rata ZDF sugiere que una terapia combinada de Ab14-metformina tiene el potencial de tener una eficacia clínica superior en relación con Ab14 o metformina por sí solos para el tratamiento de pacientes con afecciones prediabéticas, pacientes con diabetes en desarrollo y pacientes con diabetes sintomática.

#### Definiciones

Debe entenderse que esta invención no se limita a la metodología, los protocolos, las líneas celulares, las especies o géneros animales y los reactivos particulares descritos, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas. Tal como se usan en el presente documento, las formas en singular "un/una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una célula" incluye una pluralidad de tales 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 técnica, y así sucesivamente. Todos las expresiones y los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entienden los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención, a menos que se indique claramente lo contrario.

*Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)*: Tal como se usa en el presente documento, CGRP abarca no solo 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: ACDTTCVTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:281), en la que la fenilalanina N-terminal está amidada. Excepto cuando se indique lo contrario, en general, las referencias a "CGRP" generalmente se refieren a CGRP-alfa. CGRP-alfa se denomina indistintamente como αCGRP o α-CGRP.

CGRP-beta: ACNTTCVTHRLAGLLSRSGGMVKS NFVPTNVGSKAF-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:282), en la que la fenilalanina N-terminal está amidada; pero también cualquier forma unida a la membrana de estas secuencias de aminoácidos de CGRP, así como mutantes (muteínas), variantes de corte y empalme, isoformas, ortólogos, homólogos y variantes de esta secuencia. CGRP-beta se denomina indistintamente βCGRP o β-CGRP.

*Normoglucemia*: En la presente descripción, los términos normoglucemia o euglucemia se refieren al estado de tener una concentración normal de glucosa en sangre. Una concentración de glucosa en sangre normal a modo de ejemplo en seres humanos está entre 70 mg/dl y 99 mg/dl en adultos en ayunas, y entre 70 mg/dl y 140 mg/dl en adultos posprandiales. La normoglucemia sostenida se refiere al mantenimiento de la normoglucemia durante un período extenso de tiempo, por ejemplo, al menos un día, al menos dos días, al menos una semana, al menos dos semanas, al menos un mes o más.

*Apareamiento de especies de levadura competentes*: En la presente memoria descriptiva, esta expresión abarca ampliamente cualquier levadura diploide o tetraploide que pueda desarrollarse en cultivo. Tales especies de levadura pueden existir en forma haploide, diploide u otra forma poliploide. Las células de una ploidía dada, en condiciones apropiadas, pueden proliferar 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 a través de un posterior apareamiento o fusión de cepas diploides. La presente memoria descriptiva contempla el uso de levaduras haploides, así como células de levadura diploides u otras células de levadura poliploides producidas, por ejemplo, por apareamiento o fusión de esferoplastos.

En un ejemplo de la memoria descriptiva, la levadura competente para el 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 memoria descriptiva incluyen *Yarrowia*; *Rhodospiridium*; *Candida*; *Hansenula*; *Filobasidium*; *Sporidiobolus*; *Bullera*; *Leucosporidium* y *Filobasidiella*.

En un ejemplo de la memoria descriptiva, la levadura competente para el apareamiento es un miembro del género *Pichia*. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, la levadura competente para el apareamiento del género *Pichia* es una de las



siguientes especies: *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica*, y *Hansenula polymorpha* (*Pichia angusta*). En un ejemplo de la memoria descriptiva, la levadura competente para el apareamiento del género *Pichia* es la especie *Pichia pastoris*.

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

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

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

- 10 *Célula de levadura tetraploide*: Célula que tiene cuatro copias (alelos) de prácticamente todos los genes de su complemento genómico normal, típicamente formada por el proceso de fusión (apareamiento) de dos células haploides. Los tetraploides pueden portar dos, tres, cuatro o más módulos de expresión diferentes. Estos tetraploides pueden obtenerse en *S. cerevisiae* por apareamiento selectivo de diploides homocigóticos heterotáticos a/a y alfa/alfa y en *Pichia* por apareamiento secuencial de haploides para obtener diploides auxotróficos. Por ejemplo, un haploide [met his] se puede aparear con un haploide [ade his] para obtener un diploide [his]; y un haploide [met arg] puede  
15 aparearse con un haploide [ade arg] para obtener un diploide [arg]; luego el diploide [his] x diploide [arg] para obtener un protótrofo tetraploide. Los expertos en la técnica entenderán que la referencia a los beneficios y usos de las células diploides también puede aplicarse a las células tetraploides.

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

- 20 *Mitosis*: El proceso por el cual una célula de levadura diploide experimenta una división reductora para formar cuatro productos de esporas haploides. Cada espora puede entonces germinar y formar una línea celular de crecimiento vegetativo haploide.

- 25 *Marcador seleccionable*: Un marcador seleccionable es un gen o fragmento de gen que confiere un fenotipo de crecimiento (característica de crecimiento físico) a una célula que recibe ese gen, por ejemplo, a través de un acontecimiento de transformación. El marcador seleccionable permite que la célula sobreviva y crezca en un medio de crecimiento selectivo en condiciones en las que las células que no reciben ese gen marcador seleccionable no pueden crecer. Los genes marcadores seleccionables generalmente se dividen en varios tipos, incluidos los genes marcadores seleccionables positivos, tales como un gen que confiere a una célula resistencia a un antibiótico u otro fármaco, o temperatura, cuando se cruzan dos mutantes sensibles a la temperatura ("ts") o se transforma un mutante  
30 ts; genes marcadores seleccionables negativos, tales como un gen biosintético que confiere a una célula la capacidad de crecer en un medio sin un nutriente específico que necesitan todas las células que no tienen ese gen biosintético, o un gen biosintético mutagenizado que confiere a una célula la incapacidad de crecer por células que no tienen el gen de tipo salvaje; y similares. Los marcadores adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; y similares.

- 35 *Vector de expresión*: Estos vectores de ADN contienen elementos que facilitan la manipulación para la expresión de una proteína extraña dentro de la célula huésped diana. Convenientemente, la manipulación de secuencias y la producción de ADN para la transformación se realiza primero en un huésped bacteriano, por ejemplo, *E. coli*, y normalmente los vectores incluirán secuencias para facilitar tales manipulaciones, incluido un origen de replicación bacteriano y un marcador de selección bacteriano apropiado. Los marcadores de selección codifican las proteínas necesarias para la supervivencia o el crecimiento de las células huésped transformadas que crecen en un medio de cultivo selectivo. Las células huésped no transformadas con el vector que contiene el gen de selección no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, (b) complementan deficiencias auxotróficas o (c) suministran nutrientes cruciales que no están disponibles en medios complejos. Se describen ejemplos de vectores y métodos para la transformación de levaduras,  
40 por ejemplo, en Burke, D., Dawson, D. y Stearns, T. (2000), "Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course", Plainview, Nueva York, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

- 45 Los vectores de expresión para usar en los métodos de la memoria descriptiva incluirán además secuencias específicas de levadura, incluido un marcador auxotrófico o de fármaco seleccionable para identificar cepas de levadura transformadas. Puede usarse además un marcador de fármaco para amplificar el número de copias del vector en una célula huésped de levadura.  
50

- La secuencia de codificación del polipéptido de interés está unida operativamente a secuencias reguladoras transcripcionales y traduccionales que proporcionan la expresión del polipéptido en células de levadura. Estos componentes del vector pueden incluir, entre otros, 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 a menudo se integran en el genoma de la levadura. En un ejemplo de la memoria descriptiva, el polipéptido de interés se une operativamente, o se fusiona, a secuencias que proporcionan una secreción optimizada del polipéptido a partir de células diploides de levadura.  
55

Los ácidos nucleicos están "unidos operativamente" cuando se colocan en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN de una secuencia señal está unido operativamente al ADN de 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 conductor de la secreción, contiguas y en marco de lectura. Sin embargo, los potenciadores no tienen que ser contiguos. La unión se logra mediante acoplamiento en sitios de restricción convenientes o, como alternativa, mediante un método de PCR/recombinación que es conocido para los expertos en la técnica (Gateway® Tecnología; Invitrogen, Carlsbad California). Si tales sitios no existen, se usan adaptadores o conectores de oligonucleótidos sintéticos según la práctica convencional.

Los promotores son secuencias no traducidas ubicadas cadena arriba (5') del codón de inicio de un gen estructural (generalmente dentro de aproximadamente 100 a 1000 pb) que controlan la transcripción y traducción de secuencias de ácidos nucleicos particulares a las que están unidos operativamente. Dichos promotores se dividen 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 mayores niveles de transcripción del 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 del promotor de levadura también puede actuar como sitio para la recombinación homóloga y la integración del vector de expresión en el mismo sitio en el genoma de la levadura; como alternativa, se usa un marcador seleccionable como sitio para la recombinación homóloga. La transformación de *Pichia* se describe en Cregg *et al.*, Mol. Cell. Biol., 5:3376-3385, 1985.

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

Otros promotores de levadura incluyen ADH1, alcohol deshidrogenasa II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk y promotores químicos derivados de los mismos. Además, pueden usarse promotores que no sean levaduras en la memoria descriptiva, tales como promotores de mamíferos, insectos, plantas, reptiles, anfibios, virus y aves. Más típicamente, el promotor comprenderá un promotor de mamífero (potencialmente endógeno a los genes expresados) o comprenderá un promotor viral o de levadura que proporciona una 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 ruptura específico en el extremo N-terminal de la proteína o polipéptido maduro. En general, la secuencia señal puede ser un componente del vector o puede ser parte de la secuencia codificante del polipéptido que se inserta en el vector. La secuencia señal heteróloga seleccionada preferiblemente es una secuencia que es reconocida y procesada a través de una de las vías convencionales disponibles dentro de la célula huésped. La señal pre-pro del factor alfa de *S. cerevisiae* ha demostrado ser eficaz en la secreción de una variedad de proteínas recombinantes de *P. pastoris*. Otras secuencias señal de levadura incluyen la secuencia señal del factor de apareamiento alfa, la secuencia señal de invertasa y las secuencias señal derivadas de otros polipéptidos de levadura secretados. Además, estas secuencias de péptidos señal pueden diseñarse para proporcionar una secreción mejorada en sistemas de expresión de levaduras diploides. Otras señales de secreción de interés también incluyen secuencias señal de mamíferos, que pueden ser heterólogas a la proteína que se secreta, o pueden ser una secuencia nativa para la proteína que se secreta. Las secuencias señal incluyen secuencias de prepeptido y, en algunos casos, pueden incluir secuencias de propéptido. Muchas de estas secuencias señal se conocen en la técnica, incluidas las secuencias señal que se encuentran en las cadenas de inmunoglobulina, por ejemplo, secuencia de preprotoxina K28, PHA-E, FACE, MCP-1 humana, secuencias señal de albúmina sérica humana, cadena pesada de Ig humana, cadena ligera de Ig humana y similares. Por ejemplo, ver Hashimoto *et al.*, Protein Eng., 11 (2), 75 (1998); y Kobayashi *et al.*, Therapeutic Apheresis, 2(4), 257 (1998).

La transcripción se puede aumentar insertando una secuencia activadora de la transcripción en el vector. Estos activadores son elementos de ADN que actúan en cis, generalmente de aproximadamente 10 a 300 pb, que actúan sobre un promotor para aumentar su transcripción. Los potenciadores de la transcripción son relativamente independientes de la orientación y la posición, y se han encontrado en 5' y 3' de la unidad de transcripción, dentro de un intrón, así como dentro de la propia secuencia codificante. El potenciador se puede cortar y empalmar en el vector de expresión en una posición 5' o 3' con respecto a la secuencia codificante, pero preferiblemente está ubicado en un sitio 5' del promotor.

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

La construcción de vectores adecuados que contienen uno o más de los componentes enumerados anteriormente emplea técnicas de acoplamiento o métodos de PCR/recombinación convencionales. Los plásmidos o fragmentos de ADN aislados se cortan, se adaptan y se vuelven a acoplar en la forma deseada para generar los plásmidos necesarios o mediante métodos de recombinación. Para que el análisis confirme las secuencias correctas en los plásmidos

5

construidos, las mezclas de acoplamiento se utilizan para transformar las células huésped, y los transformantes correctos se seleccionan por su resistencia a antibióticos (por ejemplo, ampicilina o zeocina), según corresponda. Se preparan plásmidos a partir de los transformantes, se analizan mediante digestión con endonucleasas de restricción y/o se secuencian.

Como alternativa a la restricción y acoplamiento de fragmentos, pueden usarse métodos de recombinación basados en sitios att y enzimas de recombinación para insertar secuencias de ADN en un vector. Tales métodos se describen, por ejemplo, por Landy, Ann. Rev. Biochem., 58:913-949 (1989); y son conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos utilizan la recombinación de ADN intermolecular mediada por una mezcla de proteínas de recombinación codificadas por lambda y *E. coli*. La recombinación se produce entre sitios de unión (*att*) específicos en las moléculas de ADN que interactúan. Para obtener una descripción de los sitios att, véase Weisberg y Landy (1983), "Site-specific Recombination in Phage Lambda, in *Lambda II*", Weisberg, ed. (Cold Spring Harbor, Nueva York, Cold Spring Harbor Press), págs. 211-250. Los segmentos de ADN que flanquean los sitios de recombinación se intercambian, de modo que después de la recombinación, los sitios att son secuencias híbridas compuestas por secuencias donadas por cada vector parental. La recombinación puede producirse entre ADN de cualquier topología.

10

15

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

20

*Plegamiento*, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura tridimensional de polipéptidos y proteínas, en la que las interacciones entre los restos aminoácidos actúan para estabilizar la estructura. Si bien las interacciones no covalentes son importantes para determinar la estructura, normalmente las proteínas de interés tendrán enlaces disulfuro covalentes intramoleculares y/o intermoleculares formados por dos restos cisteína. Para proteínas y polipéptidos naturales o derivados y variantes de los mismos, el plegamiento adecuado suele ser la disposición que da como resultado una actividad biológica óptima, y puede controlarse convenientemente mediante ensayos de actividad, por ejemplo, unión de ligandos, actividad enzimática, etc.

25

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 tales moléculas puede determinarse basándose en las propiedades físicas, consideraciones energéticas, estudios en modelos y similares.

30

El huésped de expresión puede modificarse aún más mediante la introducción de secuencias que codifican una o más enzimas que mejoran el plegamiento y la formación de enlaces disulfuro, concretamente, foldasas, chaperoninas, etc. Tales secuencias pueden expresarse de manera constitutiva o inducible en la célula huésped de levadura, usando vectores, marcadores, etc., como se conoce en la técnica. Preferiblemente, las secuencias, incluidos los elementos reguladores de la transcripción suficientes para el patrón de expresión deseado, se integran de forma estable en el genoma de la levadura a través de una metodología dirigida.

35

Por ejemplo, el PDI eucariótico no solo es un catalizador eficaz de la oxidación de las cisteínas de proteínas y la isomerización de enlaces disulfuro, sino que también muestra actividad de chaperona. La coexpresión de PDI puede facilitar la producción de proteínas activas que tienen múltiples enlaces disulfuro. También es de interés la expresión de BIP (proteína de unión a cadena pesada de inmunoglobulina); ciclofilina; y similares. En un ejemplo de la memoria descriptiva, 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 las mismas.

40

Las expresiones "*proteína deseada*" o "*anticuerpo deseado*" se usan indistintamente y se refieren generalmente a un anticuerpo original específico para una diana, es decir, CGRP o un anticuerpo quimérico o humanizado o una porción de unión del mismo derivada de este como se describe en este documento. El término "anticuerpo" pretende incluir cualquier estructura molecular que contenga una cadena polipeptídica con una forma específica que se adapte y reconozca un epítipo, en la que una o más interacciones de unión no covalentes estabilizan el complejo entre la estructura molecular y el epítipo. 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, seres humanos, roedores, conejos, vacas, ovejas, cerdos, perros, otros mamíferos, pollos, otras aves, etc., se consideran "anticuerpos". Una fuente para producir anticuerpos útiles como material de partida según la memoria descriptiva son los conejos. Se han descrito numerosas secuencias codificantes de anticuerpos; y otras pueden generarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de anticuerpos incluyen anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos y otros anticuerpos de mamíferos no humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos monocatenarios (tal como scFv), cuerpos de camélidos, nanocuerpos, IgNAR (anticuerpos monocatenarios derivados de tiburones), inmunofármacos modulares pequeños (SMIP), y fragmentos de anticuerpos, tales como Fab, F(ab')<sub>2</sub> y similares. Véase, Streltsov V.A., *et al.*, Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci., 14 de noviembre (11): 2901-9 (2005), Epub, 30 de septiembre de 2005; Greenberg A.S., *et al.*, A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature, 9 de marzo, 374

45

50

55

60

(6518):168-73 (1995)); Nuttall S.D., *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.*, agosto, 38(4):313-26 (2001); Hamers-Casterman C., *et al.*, Naturally occurring antibodies devoid of light chains, *Nature*, 3 de junio de 1993, 363 (6428):446-8; Gill D.S., *et al.*, Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 17 de diciembre (6): 653-8 (2006), Epub, 19 de octubre de 2006.

Por ejemplo, se pueden producir anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno mediante ingeniería genética. En esta técnica, al igual que con otros métodos, las células productoras de anticuerpos se sensibilizan al antígeno o inmunógeno deseado. El ARN mensajero aislado de las células productoras de anticuerpos se usa como molde para producir ADNc mediante la amplificación por PCR. Se produce una biblioteca de vectores, cada uno de los cuales contiene un gen de la cadena pesada y un gen de la cadena ligera que conserva la especificidad del antígeno inicial, mediante la inserción de secciones apropiadas 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 coexpresan una cadena pesada y una ligera (similares al fragmento Fab o al fragmento de unión al antígeno de una molécula de anticuerpo). Los vectores que portan estos genes se cotransfectan en una célula huésped. Cuando se induce la síntesis de genes de anticuerpos en el huésped transfectado, las proteínas de cadena ligera y pesada se autoensamblan para producir anticuerpos activos que pueden detectarse mediante selección con el antígeno o el inmunógeno.

Las secuencias codificantes de anticuerpos de interés incluyen aquellas codificadas por secuencias nativas, así como ácidos nucleicos que, en virtud de la degeneración del código genético, no son idénticos en secuencia a los ácidos nucleicos descritos y variantes de los mismos. Los polipéptidos variantes pueden incluir sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos ("aa"). Las sustituciones de aminoácidos pueden ser sustituciones de aminoácidos conservadoras o sustituciones para eliminar aminoácidos no esenciales, tales como para alterar un sitio de glicosilación o para minimizar el plegamiento incorrecto mediante la sustitución o eliminación de uno o más restos cisteína que no son necesarios para la función. Las variantes se pueden diseñar para conservar o mejorar la actividad biológica de una región particular de la proteína (por ejemplo, un dominio funcional, restos aminoácidos catalíticos, etc.). Las variantes también incluyen fragmentos de los polipéptidos descritos en el presente documento, en particular fragmentos biológicamente activos y/o fragmentos correspondientes a dominios funcionales. Se conocen técnicas para la mutagénesis *in vitro* de genes clonados. También se incluyen en la presente memoria descriptiva los polipéptidos que han sido modificados usando técnicas biológicas moleculares habituales para mejorar su resistencia a la degradación proteolítica o para optimizar las propiedades de solubilidad o para hacerlos más adecuados como agente terapéutico.

Los anticuerpos quiméricos pueden fabricarse por medios recombinantes combinando las regiones variables de cadena ligera y pesada ( $V_L$  y  $V_H$ ), obtenidas de células productoras de anticuerpos de una especie, con las regiones de cadena ligera y pesada constantes de otra. Normalmente, 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 se puede lograr por medios convencionales (tal como se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 5.624.659). Se contempla además que las regiones constantes humanas de los anticuerpos quiméricos de la memoria descriptiva puedan seleccionarse de las regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

Los anticuerpos humanizados están diseñados para contener incluso más dominios de inmunoglobulina similares a los humanos e incorporar solo las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo derivado de animal. Esto se logra mediante el examen de la secuencia de los bucles hipervariables de las regiones variables del anticuerpo monoclonal para ajustarla a la estructura de las cadenas de anticuerpos humanos. Aunque facialmente complejo, el proceso es sencillo en la práctica. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 6.187.287.

Además de las inmunoglobulinas completas (o sus homólogas recombinantes), pueden sintetizarse fragmentos de inmunoglobulina que comprenden el sitio de unión al epítipo (por ejemplo, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, u otros fragmentos). Los "fragmentos" o inmunoglobulinas mínimas pueden diseñarse utilizando técnicas de inmunoglobulina recombinante. Por ejemplo, las inmunoglobulinas "Fv" para usar en la presente memoria descriptiva se pueden producir sintetizando una región variable de cadena ligera fusionada y una región de cadena pesada variable. Las combinaciones de anticuerpos también son de interés, por ejemplo, diacuerpos, que comprenden dos especificidades Fv distintas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los SMIP (inmunofármacos de molécula pequeña), cuerpos de camélidos, nanocuerpos e IgNAR se incluyen dentro de los fragmentos de inmunoglobulina.

Las inmunoglobulinas y sus fragmentos pueden modificarse postraduccionalmente, por ejemplo, para agregar restos efectoros, tales como conectores químicos, restos detectables, tales como tintes fluorescentes, enzimas, toxinas, sustratos, materiales bioluminiscentes, materiales radiactivos, restos quimioluminiscentes y similares, o restos de unión específicas, tales como estreptavidina, avidina o biotina, y similares, y pueden utilizarse en los métodos y composiciones de la presente memoria descriptiva. Se proporcionan ejemplos de moléculas efectoras adicionales a continuación.

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

Una región o dominio "heterólogo" de una construcción de ADN es un segmento identificable de ADN dentro de una molécula de ADN más grande que no se encuentra en asociación con la molécula más grande en la naturaleza. Por lo tanto, cuando la región heteróloga codifica un gen de mamífero, el gen normalmente estará flanqueado por ADN que no flanquea al ADN genómico de mamífero en el genoma del organismo originario. Otro ejemplo de una región heteróloga es una construcción en la que la propia secuencia codificante no se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, un ADNc en el que la secuencia codificante genómica contiene intrones o secuencias sintéticas que tienen codones diferentes de los del gen nativo). Las variaciones alélicas o los acontecimientos mutacionales que ocurren naturalmente no dan lugar a una región heteróloga de ADN como se define en este documento.

Una "secuencia codificante" es una secuencia en marco de codones que, en vista del código genético, corresponden o codifican una secuencia de proteína o péptido. Dos secuencias codificantes se corresponden entre sí si las secuencias o sus secuencias complementarias codifican las mismas secuencias de aminoácidos. Una secuencia codificante en asociación con secuencias reguladoras apropiadas puede transcribirse y traducirse en un polipéptido. Una señal de poliadenilación y una secuencia de terminación de la transcripción normalmente estarán ubicadas en 3' con respecto a la secuencia codificante. Una "secuencia de promotor" es una región reguladora de ADN capaz de unirse a la ARN polimerasa en una célula e iniciar la transcripción de una secuencia codificante cadena abajo (dirección 3'). Las secuencias de promotor normalmente contienen sitios adicionales para la 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 de promotor o "ligada operativamente" al promotor cuando la ARN polimerasa se une a la secuencia de promotor en una célula y transcribe la secuencia codificante en ARNm, que a su vez se traduce en la proteína codificada por la secuencia de codificación.

Los vectores se utilizan para introducir una sustancia extraña, tal como ADN, ARN o una proteína, en un organismo o célula huésped. Los vectores típicos incluyen virus recombinantes (para polinucleótidos) y liposomas (para polipéptidos). Un "vector de ADN" es un replicón, tal como un plásmido, un fago o un cósmido, al que se puede unir 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 huésped apropiada. Esto generalmente significa un promotor para unirse a la ARN polimerasa e iniciar la transcripción del ARNm, así como sitios de unión a ribosomas y señales de inicio para dirigir la traducción del ARNm en uno o más polipéptidos. La incorporación de una secuencia polinucleotídica en un vector de expresión en el sitio adecuado y en el marco de lectura correcto, seguido de la transformación de una célula huésped apropiada por el vector, permite la producción de un polipéptido codificado por dicha secuencia polinucleotídica.

La "amplificación" de las secuencias polinucleotídicas es la producción *in vitro* de múltiples copias de una secuencia particular de ácido nucleico. La secuencia amplificada suele estar en forma de ADN. En un artículo de Van Brunt (Bio/Technol., 8(4):291-294 (1990)) se describen una diversidad de técnicas para realizar dicha amplificación. La reacción en cadena de la polimerasa o PCR es un prototipo de amplificación de ácidos nucleicos, y el uso de la PCR en este documento debe considerarse como un ejemplo de otras técnicas de amplificación adecuadas.

La estructura general de los anticuerpos en los vertebrados ahora se comprende bien (Edelman, G. M., Ann. N. Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971)). Los anticuerpos constan de dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas de peso molecular de aproximadamente 23,000 Daltons (la "cadena ligera"), y dos cadenas pesadas idénticas de peso molecular de 53.000-70.000 (la "cadena pesada"). Las cuatro cadenas están unidas por enlaces disulfuro en una configuración en "Y" en la que las cadenas ligeras agrupan a las cadenas pesadas comenzando en la boca de la configuración en "Y". La porción de "ramificación" de la configuración en "Y" se denomina región Fab; la porción de vástago de la configuración en "Y" se denomina región Fc. La orientación de la secuencia de aminoácidos va desde el extremo N-terminal en la parte superior de la configuración "Y" hasta el 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 suscitó, y tiene una longitud de aproximadamente 100 aminoácidos, existiendo ligeras variaciones entre la cadena ligera y la pesada y de un anticuerpo a otro.

La región variable está unida en cada cadena a una región constante que se extiende por la longitud restante de la cadena y que, dentro de una clase particular de anticuerpo, no varía con la especificidad del anticuerpo (es decir, el antígeno que la suscitó). Hay cinco clases principales conocidas de regiones constantes que determinan la clase de la molécula de inmunoglobulina (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE correspondientes a las regiones constantes de cadena pesada  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  (gamma, mu, alfa, delta o épsilon)). La clase o región constante determina la función efectora posterior del anticuerpo, incluida la activación del complemento (Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2ª ed., págs. 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 como  $\kappa$  (kappa) o  $\lambda$  (lambda). Cada clase de cadena pesada se puede preparar con cadena ligera kappa o lambda. Las cadenas ligera y pesada están unidas entre sí de forma covalente, y las porciones de "cola" de las dos cadenas pesadas están unidas entre sí mediante enlaces disulfuro covalentes cuando las inmunoglobulinas son generadas por hibridomas o por células B.

La expresión "región variable" o "VR" se refiere a los dominios dentro de cada par de cadenas ligera y pesada en un anticuerpo que están directamente implicados en la unión del anticuerpo al antígeno. Cada cadena pesada tiene, en

un extremo, un dominio variable ( $V_H$ ), seguido de una serie de 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 determinantes de la complementariedad (CDR) hipervariables que se encuentran en las regiones variables de cadenas ligeras o pesadas 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 de cada cadena se mantienen muy próximas entre sí mediante las regiones marco y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno. Dentro de las CDR hay aminoácidos seleccionados que se han descrito como las regiones determinantes de la selectividad (SDR) que representan los residuos de contacto críticos utilizados por la CDR en la interacción anticuerpo-antígeno (Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)).

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

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

Los ejemplos de los presentes métodos comprenden administrar anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de los mismos a un sujeto. Se describen ejemplos de anticuerpos anti-CGRP y sus fragmentos en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2012/0294797, y se describen otros ejemplos de anticuerpos anti-CGRP en los párrafos que siguen.

#### Anticuerpo Ab1

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTST  
LASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAADAATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTEV  
VVKR (SEQ ID NO: 1).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTST  
LASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAADAATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGTEV  
VVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN  
SQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGE  
C (SEQ ID NO: 2).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDN  
TTYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS  
(SEQ ID NO: 3).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDN  
 TYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS  
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA  
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP  
 PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN  
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS  
 PGK (SEQ ID NO: 4).

La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:1 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:2 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:8; SEQ ID NO:9; y SEQ ID NO:10 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:3 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:4, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:1 o SEQ ID NO:2. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:3 o SEQ ID NO:4.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:1 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:2.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:3 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:4.

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

En un ejemplo particularmente preferido de la memoria descriptiva, el anticuerpo quimérico anti-CGRP es Ab1, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:4, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo preferido de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab1, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:1 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:3. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, delecciones y variantes de SEQ ID NO:1 y/o SEQ ID NO:3 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab1. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab1 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la

expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab2

- 5 En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVE  
IKR (SEQ ID NO: 11).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVE  
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ  
ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

- 10 (SEQ ID NO: 12).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI  
NDNTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
LTVSS (SEQ ID NO: 13).

- 15 La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI  
NDNTYYASWAKGRFTISRDNKSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK  
THTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14).

- 20 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:11 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:12 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:19; y SEQ ID NO:20 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:13 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:14, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa,
- 25 consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:11 o SEQ ID NO:12. En otro ejemplo de la memoria



descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:13 o SEQ ID NO:14.

5 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:11 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:12.

10 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:13 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:14.

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

20 En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab2, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:12 y SEQ ID NO:14, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab2, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:11 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:13. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:11 y/o SEQ ID NO:13 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

30 En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab2. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab2 o sus fragmentos Fab, pueden producirse a través de la expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tales como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

#### Anticuerpo Ab3

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVITNCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST

LASGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVE

IKR (SEQ ID NO: 21).

40 La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVITNCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST

LASGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVE

IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ

ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 22).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGI  
NDNTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
LTVSS (SEQ ID NO: 23).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGI  
NDNTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDK  
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24).

- 5 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:21 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:22 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:28; SEQ ID NO:29; y SEQ ID NO:30 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:23 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:24, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.
- 10
- 15 La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:21 o SEQ ID NO:22. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:23 o SEQ ID NO:24.
- 20 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:21 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:22.
- 25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:23 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:24.
- 30 La memoria descriptiva también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión a CGRP comprenden, o como alternativa, consisten en uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:21; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:23; las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:25; SEQ ID NO:26; y SEQ ID NO:27) de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:21; y las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:28; SEQ ID NO:29; y SEQ ID NO:30) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:23.
- 35

- 40 En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab3, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:22 y SEQ ID NO:24, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab3, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:21 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:23. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, 5 delecciones y variantes de SEQ ID NO:21 y/o SEQ ID NO:23 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en este documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab3. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, 10 los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab3 o sus fragmentos Fab, pueden producirse a través de la expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

#### Anticuerpo Ab4

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y 15 que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDAST  
LASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTE  
VVVKR (SEQ ID NO: 31).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDAST  
LASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTE  
VVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSG  
NSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG  
EC (SEQ ID NO: 32).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGA  
TYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS (SEQ ID NO:33).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGA  
TYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSA  
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  
LQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  
KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP  
GK (SEQ ID NO: 34).

La memoria descriptiva 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 la 30 complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:31 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:32 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:38; SEQ ID NO:39; y SEQ ID NO:40 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:33 o la secuencia de cadena

pesada de SEQ ID NO:34, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

- 5 La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:31 o SEQ ID NO:32. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:33 o SEQ ID NO:34.
- 10 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:31 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:32.
- 15 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:33 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:34.
- 20 La memoria descriptiva también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión a CGRP comprenden, o como alternativa, consisten en uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:31; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:33; las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:35; SEQ ID NO:36; y SEQ ID NO:37) de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:31; y las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:38; SEQ ID NO:39; y SEQ ID NO:40) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:33.
- 25

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab4, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:32 y SEQ ID NO:34, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

30

- En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab4, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:31 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:33. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:31 y/o SEQ ID NO:33 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.
- 35

- En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab4. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab4 o sus fragmentos Fab, pueden producirse a través de la expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.
- 40

Anticuerpo Ab5

- En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:
- 45

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDAST

LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKV

EIKR (SEQ ID NO: 41).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDAST  
 LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKV  
 EIKRTVAAPSFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNS  
 QESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
 (SEQ ID NO: 42).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGVI  
 NGATYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
 LTVSS (SEQ ID NO: 43).

- 5 La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGVI  
 NGATYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
 LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK  
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKALP  
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44).

- 10 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:41 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:42 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:48; SEQ ID NO:49; y SEQ ID NO:50 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:43 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:44, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria
- 15 descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

- 20 La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:41 o SEQ ID NO:42. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:43 o SEQ ID NO:44.

- 25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:41 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:42.

- 30 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:43 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:44.

La memoria descriptiva también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de los

anticuerpos que tienen especificidad de unión a CGRP comprenden, o como alternativa, consisten en uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:41; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:43; las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:45; SEQ ID NO:46; y SEQ ID NO:47) de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:41; y las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:48; SEQ ID NO:49; y SEQ ID NO:50) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:43.

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab5, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:42 y SEQ ID NO:44, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab5, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:41 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:43. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:41 y/o SEQ ID NO:43 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab5. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab5 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la 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, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

#### Anticuerpo Ab6

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDAST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKV  
EIKR (SEQ ID NO: 51).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDAST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKV  
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
(SEQ ID NO: 52).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAIVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGVIGI  
NGATYYASWAKGRFTISRDNSTKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
LTVSS (SEQ ID NO: 53).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSIGDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGVIGI  
 NGATYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGTL  
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDK  
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 54).

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

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:51 o SEQ ID NO:52. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:53 o SEQ ID NO:54.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:51 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:52.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:53 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:54.

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab6, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:52 y SEQ ID NO:54, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab6, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:51 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:53. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, delecciones y variantes de SEQ ID NO:51 y/o SEQ ID NO:53 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en este documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab6. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab6 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la expresión en

células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab7

- 5 En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTST  
LASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEV  
VVKR (SEQ ID NO: 61).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

- QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTST  
10 LASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEV  
VVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGN  
SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE  
C (SEQ ID NO: 62).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QEQLKESGGRLVTPGTSLTCTVSGIDLSNHMQWVRQAPGKGLEWIGVVGIN  
GRYYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTV  
SS (SEQ ID NO: 63).

- 15 La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QEQLKESGGRLVTPGTSLTCTVSGIDLSNHMQWVRQAPGKGLEWIGVVGIN  
GRYYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTV  
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  
PAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL  
SLSPGK (SEQ ID NO: 64).

- 20 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:61 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:62 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:68; SEQ ID NO:69; y SEQ ID NO:70 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:63 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:64, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.
- 25

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como



alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:61 o SEQ ID NO:62. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:63 o SEQ ID NO:64.

5 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:61 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:62.

10 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:63 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:64.

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab7, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:62 y SEQ ID NO:64, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab7, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:61 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:63. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:61 y/o SEQ ID NO:63 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

30 En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab7. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab7 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la 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, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

#### Anticuerpo Ab8

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTKV  
40 EIKR (SEQ ID NO: 71).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTKV  
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
(SEQ ID NO: 72).

45 La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHMQWVRQAPGKGLEWVGIVGI  
 NGRTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
 LTVSS (SEQ ID NO: 73).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHMQWVRQAPGKGLEWVGIVGI  
 NGRTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT  
 LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK  
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74).

- 5 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:71 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:72 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:78; SEQ ID NO:79; y SEQ ID NO:80 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:73 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:74, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.
- 10
- 15 La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:71 o SEQ ID NO:72. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:73 o SEQ ID NO:74.
- 20 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:71 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:72.
- 25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:73 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:74.
- 30 La memoria descriptiva también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión a CGRP comprenden, o como alternativa, consisten en uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:71; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:73; las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:75; SEQ ID NO:76; y SEQ ID NO:77) de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:71; y las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:78; SEQ ID NO:79; y SEQ ID NO:80) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:73.
- 35

- 40 En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab8, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:72 y SEQ ID NO:74, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab8, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:71 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:73. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, 5 delecciones y variantes de SEQ ID NO:71 y/o SEQ ID NO:73 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab8. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab8 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la 10 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, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de sí. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

#### Anticuerpo Ab9

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTST  
LASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEV  
VVKR (SEQ ID NO: 81).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTST  
LASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEV  
VVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGN  
SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGE  
C (SEQ ID NO: 82).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGK  
TTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGIWGPGLVTVSS  
(SEQ ID NO: 83).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGK  
TTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGIWGPGLVTVSSA  
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  
LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  
CPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  
KTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

GK (SEQ ID NO: 84).

La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:81 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:82 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:88;

SEQ ID NO:89; y SEQ ID NO:90 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:83 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:84, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:81 o SEQ ID NO:82. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:83 o SEQ ID NO:84.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:81 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:82.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:83 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:84.

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab9, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:82 y SEQ ID NO:84, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab9, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:81 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:83. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:81 y/o SEQ ID NO:83 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab9. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab9 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab10

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST

LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKV

EIKR (SEQ ID NO: 91).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST  
 LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKV  
 EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
 QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
 (SEQ ID NO: 92).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIGS  
 DGKTTYATWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGIWGGTTL  
 VTVSS (SEQ ID NO: 93).

- 5 La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIGS  
 DGKTTYATWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGIWGGTTL  
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK  
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW  
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94).

- 10 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:91 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:92 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:98; SEQ ID NO:99; y SEQ ID NO:100 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:93 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:94, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

- 15 La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:91 o SEQ ID NO:92. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:93 o SEQ ID NO:94.

- 20 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:91 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:92.

- 25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:93 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:94.

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab10, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:92 y SEQ ID NO:94, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab10, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:91 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:93. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:91 y/o SEQ ID NO:93 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab10. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab10 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas de hongos, insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab11

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL  
ASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEV  
VVKR (SEQ ID NO: 101).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL  
ASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEV  
VVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGN  
SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEHKQVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE

C (SEQ ID NO: 102).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLLVTPGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNG  
KRYIASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTVS  
S (SEQ ID NO: 103).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNG  
 KRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTVS  
 SASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP  
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC  
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG  
 VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN  
 NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL  
 SPGK (SEQ ID NO: 104).

La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:101 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:102 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:108; SEQ ID NO:109; y SEQ ID NO:110 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:103 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:104, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:101 o SEQ ID NO:102. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:103 o SEQ ID NO:104.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:101 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:102.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:103 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:104.

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab11, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:102 y SEQ ID NO:104, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab11, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:101 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:103. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:101 y/o SEQ ID NO:103 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab11. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab11 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la

expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab12

- 5 En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST

LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKV

EIKR (SEQ ID NO: 111).

- 10 La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST

LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKV

EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 112).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVG

NGKRYIASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGT

TVSS (SEQ ID NO: 113).

- 15 La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVG

NGKRYIASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGT

TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV

HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW

YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP

APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYT

QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114).

- 20 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:111 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:112 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:118; SEQ ID NO:119; y SEQ ID NO:120 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:113 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:114, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa,
- 25 consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como



alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:111 o SEQ ID NO:112. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:113 o SEQ ID NO:114.

5 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:111 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:112.

10 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:113 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:114.

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab12, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:112 y SEQ ID NO:114, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab12, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:111 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:113. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, deleciones y variantes de SEQ ID NO:111 y/o SEQ ID NO:113 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

30 En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab12. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab12 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

#### Anticuerpo Ab13

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

AIVMTQTSSKSVPGDVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASK

LASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEV

40 VVKR (SEQ ID NO: 121).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

AIVMTQTSSKSVPGDVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASK

LASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEV

VVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE

C (SEQ ID NO: 122).

45 La memoria descriptiva incluye además anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFSSNAMWWVRQAPKGLEWIGIYNGD  
 GSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVT  
 VSS (SEQ ID NO: 123).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFSSNAMWWVRQAPKGLEWIGCIYNG  
 DGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVT  
 TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
 TFPAYLQSSGLYSLSVTVPSSTLTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT  
 HTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ  
 KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124).

- 5 La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:121 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:122 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:128; SEQ ID NO:129; y SEQ ID NO:130 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:123 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:124, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.
- 10
- 15 La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:121 o SEQ ID NO:122. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:123 o SEQ ID NO:124.
- 20 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:121 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:122.
- 25 En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:123 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:124.
- 30 La memoria descriptiva también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión a CGRP comprenden, o como alternativa, consisten en uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:121; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:123; las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:125; SEQ ID NO:126; y SEQ ID NO:127) de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:121; y las regiones determinantes de la complementariedad (SEQ ID NO:128; SEQ ID NO:129; y SEQ ID NO:130) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:123.
- 35

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab13, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:122 y SEQ ID NO:124, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

40

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab13, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:121 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:123. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, 5 delecciones y variantes de SEQ ID NO:121 y/o SEQ ID NO:123 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab13. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab13 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la 10 expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab14

En un ejemplo, la memoria descriptiva incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGGTKV  
EIKR (SEQ ID NO: 131).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia indicada a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTST  
LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGGTKV  
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
(SEQ ID NO: 132).

La memoria descriptiva incluye además anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGS  
DGKTTYATWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDWGGQTL  
VTVSS (SEQ ID NO: 133).

La memoria descriptiva también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión a CGRP y que poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia indicada a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGS  
DGKTTYATWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDWGGQTL  
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDK  
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW  
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT

QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134).

La memoria descriptiva 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:131 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:132 y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO:138;

SEQ ID NO:139; y SEQ ID NO:140 que corresponden a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:133 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:134, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos de la memoria descriptiva o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa, consisten en combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluidas todas ellas.

La memoria descriptiva también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:131 o SEQ ID NO:132. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos de la memoria descriptiva comprenden, o como alternativa, consisten en la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO:133 o SEQ ID NO:134.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:131 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:132.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión a 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 la complementariedad (CDR, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:133 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:134.

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab14, que comprende, o como alternativa, consiste en SEQ ID NO:132 y SEQ ID NO:134, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los fragmentos de anticuerpos comprenden, o como alternativa, consisten en fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab14, el fragmento Fab incluye la secuencia variable de cadena ligera de SEQ ID NO:131 y la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO:133. Este ejemplo de la memoria descriptiva contempla además adiciones, delecciones y variantes de SEQ ID NO:131 y/o SEQ ID NO:133 en dicho Fab, al mismo tiempo que conserva la especificidad de unión para CGRP.

En un ejemplo de la memoria descriptiva descrita en el presente documento (a continuación), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab14. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP, tales como Ab14 o sus fragmentos Fab, se pueden producir a través de la expresión en células de mamíferos, tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos, tales como células de levadura (por ejemplo, levaduras diploides, tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero no se limitan a *Pichia pastoris*.

En otro ejemplo, los fragmentos de anticuerpos pueden estar presentes en una o más de las siguientes formas no limitantes: Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv y formas de anticuerpos Fv monocatenarios. En un ejemplo preferido, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento comprenden además la secuencia de la cadena ligera constante kappa que comprende la secuencia indicada a continuación:

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG  
NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG  
EC (SEQ ID NO: 283).

En otro ejemplo preferido, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento comprenden además la secuencia polipeptídica de cadena pesada constante gamma-1 que comprende la secuencia indicada a continuación:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGL  
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCD  
 KTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL  
 PAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 284).

En otro ejemplo, la memoria descriptiva 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 la misma; y que además comprende 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 la misma, en la que uno o más de los restos del marco (restos FR) en dicho polipéptido de  $V_H$  o  $V_L$  se ha sustituido por otro resto aminoácido dando como resultado un anticuerpo anti-CGRP que se une específicamente a CGRP. La memoria descriptiva contempla formas humanizadas y quiméricas de estos anticuerpos. Los anticuerpos quiméricos pueden incluir un Fc derivado 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 un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos o polipéptidos de  $V_H$  o  $V_L$  se originan o se seleccionan de una o más poblaciones de células B de conejo antes del inicio del proceso de humanización al que se hace referencia en el presente documento.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP y sus fragmentos no tienen especificidad de unión por CGRP-R. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP y sus fragmentos inhiben la asociación de CGRP con CGRP-R. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP y sus fragmentos 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 las mismas.

Tal como se indicó anteriormente, los anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden modificarse postraduccionalmente para agregar restos efectores, tales como conectores químicos, marcadores detectables, tales como, por ejemplo, tintes fluorescentes, enzimas, sustratos, materiales bioluminiscentes, materiales radiactivos y restos quimioluminiscentes, o restos funcionales, tales como, por ejemplo, estreptavidina, avidina, biotina, una citotoxina, un agente citotóxico y materiales radiactivos.

Los anticuerpos o fragmentos de los mismos también pueden modificarse químicamente para proporcionar ventajas adicionales, tales como mayor solubilidad, estabilidad y tiempo de circulación (semivida *in vivo*) del polipéptido, o menor inmunogenicidad (véase la patente de EE. UU. n.º 4.179.337). Los restos químicos para la derivatización se pueden seleccionar de polímeros solubles en agua, tales como polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico) y similares. Los anticuerpos y sus fragmentos pueden modificarse en posiciones aleatorias dentro de la molécula, o en posiciones predeterminadas dentro de la molécula y pueden incluir uno, dos, tres o más restos químicos unidos.

El polímero puede tener cualquier peso molecular y puede estar ramificado o no ramificado. Para el polietilenglicol, el peso molecular preferido está entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 100 kDa (el término "aproximadamente" indica que, en las preparaciones de polietilenglicol, algunas moléculas pesarán más, otras menos, que el peso molecular indicado) para facilitar la manipulación y la fabricación. Se pueden usar otros tamaños, según el perfil terapéutico deseado (por ejemplo, la duración de la liberación sostenida deseada, los efectos, si los hubiere, sobre la actividad biológica, la facilidad de manipulación, el grado o falta de antigenicidad y otros efectos conocidos del polietilenglicol contra una proteína o análogo terapéutico). Por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10.000, 10.500, 11.000, 11.500, 12.000, 12.500, 13.000, 13.500, 14.000, 14.500, 15.000, 15.500, 16.000, 16.500, 17.000, 17.500, 18.000, 18.500, 19.000, 19.500, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000 o 100.000 kDa. Se describen polietilenglicoles ramificados, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 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.*, Bioconj. Chem., 10:638-646 (1999).

Hay una serie de métodos de unión disponibles para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, el documento EP 0 401 384 (acoplamiento de PEG a G-CSF), véase también Malik *et al.*, Exp. Hematol., 20:1028-1035 (1992) (que informa sobre la pegilación de GM-CSF usando cloruro de tresilo). Por ejemplo, el polietilenglicol se puede unir covalentemente a través de restos aminoácidos por medio de un grupo reactivo, tal como un grupo amino o carboxilo libre. Los grupos reactivos son aquellos a los que se puede unir una molécula de polietilenglicol activada. Los restos aminoácidos que tienen un grupo amino libre pueden incluir restos lisina y los restos aminoácidos N-terminales;

aquellos que tienen un grupo carboxilo libre pueden incluir restos ácido aspártico, restos ácido glutámico y el resto aminoácido C-terminal. Los grupos sulfhidrilo también se pueden usar como grupo reactivo para unir las moléculas de polietilenglicol. Se prefiere para fines terapéuticos la unión a un grupo amino, tal como la unión al extremo N-terminal o al grupo lisina.

5 Tal como se sugirió anteriormente, el polietilenglicol se puede unir a las proteínas a través de un enlace con cualquiera de varios restos aminoácidos. Por ejemplo, el polietilenglicol se puede unir a polipéptidos a través de enlaces covalentes con restos lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína. Se pueden emplear una o más químicas de reacción para unir el polietilenglicol a restos aminoácidos específicos (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína) o a más de un tipo de resto aminoácido (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína y combinaciones de los mismos).

10 Como alternativa, los anticuerpos o fragmentos de los mismos pueden tener semividas aumentadas *in vivo* a través de la fusión con albúmina (incluyendo, entre otros, albúmina de suero humana recombinante o fragmentos o variantes de la misma (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5,876,969, otorgada el 2 de marzo, 1999, patente EP 0 413 622, y patente de EE. UU. n.º 5,766,883, otorgada el 16 de junio, 1998)) u otras proteínas de la sangre circulantes, tales como la transferrina o la ferritina. En un ejemplo preferido, los polipéptidos y/o anticuerpos de la presente memoria descriptiva (incluidos fragmentos o variantes de los mismos) se fusionan con la forma madura de albúmina de suero humana (es decir, los aminoácidos 1-585 de la albúmina de suero humana como se muestra en las figuras 1 y 2 de la patente EP 0 322 094). Los polinucleótidos que codifican proteínas de fusión de la memoria descriptiva también están incluidos en la memoria descriptiva.

20 Con respecto a los restos detectables, otros ejemplos de enzimas incluyen, pero no se limitan a peroxidasa de rábano picante, acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa y luciferasa. Otros ejemplos de materiales fluorescentes incluyen, pero no se limitan a rodamina, fluorescéina, isotiocianato de fluorescéina, umbeliferona, diclorotriazinilamina, ficeeritrina y cloruro de dansilo. Otros ejemplos de restos quimioluminiscentes incluyen, pero no se limitan a luminol. Otros ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen, pero no se limitan a luciferina y aequorina.

25 Otros ejemplos de materiales radiactivos incluyen, entre otros, yodo 125 (<sup>125</sup>I), carbono 14 (<sup>14</sup>C), azufre 35 (<sup>35</sup>S), tritio (<sup>3</sup>H) y fósforo 32 (<sup>32</sup>P).

Con respecto a los restos funcionales, los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, entre otros, metotrexato, aminopterina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo 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-diclorodiaminoplatino (II) (DDP), cisplatino, carboplatino (Paraplatin); las antraciclinas incluyen daunorubicina (anteriormente daunomicina), doxorubicina (Adriamycin), detorubicina, carminomicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona y bisantreno; los antibióticos incluyen dactinomicina (actinomicina D), bleomicina, caliqueamicina, mitramicina y antramicina (AMC); y agentes antimitóticos, tales como los alcaloides de la vinca, vincristina y vinblastina. Otros agentes citotóxicos incluyen paclitaxel (Taxol), ricina, exotoxina de *pseudomonas*, gemcitabina, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, etopósido, tenipósido, colchicina, dihidroxiantracindiona, 1-deshidrotosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puomicina, procarbazona, hidroxiurea, asparaginasa, corticosteroides, mitotano (O,P'-DDD)), interferones y mezclas de estos agentes citotóxicos.

40 Otros agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a agentes quimioterapéuticos tales como carboplatino, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, caliqueamicina, doxorubicina, 5-fluorouracilo, mitomicina C, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina y bleomicina. Las enzimas tóxicas de plantas y bacterias, tales como la ricina, la toxina de la difteria y la toxina de *Pseudomonas*, pueden conjugarse con los anticuerpos humanizados o quiméricos, o fragmentos de unión de los mismos, para generar reactivos de destrucción específicos del tipo celular (Youle *et al.*, Proc. Acad. Natl. Sci. USA, 77: 5483 (1980); Gilliland *et al.*, Proc. Acad. Natl. Sci. USA, 77: 4539 (1980); Krolick *et al.*, Proc. Acad. Natl. Sci. USA, 77: 5419 (1980)).

50 Otros agentes citotóxicos incluyen ribonucleasas citotóxicas como se describe por Goldenberg en la patente de EE. UU. n.º 6,653,104. Los ejemplos de la memoria descriptiva también se refieren a radioinmunoconjugados en los que un radionúclido que emite partículas alfa o beta se acopla de manera estable al anticuerpo, o a fragmentos de unión del mismo, con o sin el uso de un agente formador de complejos. Dichos radionúclidos incluyen emisores beta, tales como el fósforo-32 (<sup>32</sup>P), escandio-47 (<sup>47</sup>Sc), cobre-67 (<sup>67</sup>Cu), galio-67 (<sup>67</sup>Ga), itrio-88 (<sup>88</sup>Y), itrio-90 (<sup>90</sup>Y), yodo-125 (<sup>125</sup>I), yodo-131 (<sup>131</sup>I), samario-153 (<sup>153</sup>Sm), lutecio-177 (<sup>177</sup>Lu), renio-186 (<sup>186</sup>Re) o renio-188 (<sup>188</sup>Re) y emisores alfa, tales como como astato-211 (<sup>211</sup>At), plomo-212 (<sup>212</sup>Pb), bismuto-212 (<sup>212</sup>Bi) o bismuto-213 (<sup>213</sup>Bi) o actinio-225 (<sup>225</sup>Ac).

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

Los ejemplos descritos en el presente documento incluyen además variantes y equivalentes que son sustancialmente homólogos a los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, diacuerpos, SMIP, cuerpos de camélidos, nanocuerpos, IgNAR, polipéptidos, regiones variables y CDR indicados en el presente documento. Estos pueden contener, por

ejemplo, mutaciones de sustitución conservadoras (es decir, la sustitución de uno o más aminoácidos por aminoácidos similares). Por ejemplo, una sustitución conservativa se refiere a la sustitución de un aminoácido por otro dentro de la misma clase general, por ejemplo, un aminoácido ácido por otro aminoácido ácido, un aminoácido básico por otro aminoácido básico o un aminoácido neutro por otro aminoácido neutro. Lo que se pretende con una sustitución de aminoácido conservativa es bien conocido en la técnica.

En otro ejemplo, la memoria descriptiva contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos un 90% o más de homología de secuencia con una cualquiera o más de las secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Más preferiblemente, la memoria descriptiva contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos un 95% o más de homología de secuencia, incluso más preferiblemente al menos un 98% o más de homología de secuencia, y aún más preferiblemente al menos un 99% o más de homología de secuencia con una cualquiera o más de las secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Los métodos para determinar la homología entre secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

En otro ejemplo, la memoria descriptiva contempla además que los homólogos polipeptídicos mencionados anteriormente de los fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestos en el presente documento tienen además actividad anti-CGRP. En el presente documento se exponen ejemplos no limitantes de actividad anti-CGRP.

En otro ejemplo, la memoria descriptiva contempla además la generación y el uso de anticuerpos antiidiotípicos que se unen a cualquiera de las secuencias anteriores. En un ejemplo ilustrativo, tal 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. Otro ejemplo de uso de dichos anticuerpos antiidiotípicos es para la detección de los anticuerpos anti-CGRP de la presente memoria descriptiva, por ejemplo, para controlar los niveles de los anticuerpos anti-CGRP presentes en la sangre u otros fluidos corporales de un sujeto.

La presente memoria descriptiva también contempla anticuerpos anti-CGRP que comprenden cualquiera de las secuencias polipeptídicas o polinucleotídicas descritas en este documento sustituidas por cualquiera de las otras secuencias polinucleotídicas descritas en este documento. Por ejemplo, sin limitarse a ello, la presente memoria descriptiva 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 resultantes de la sustitución de cualquiera de las secuencias CDR descritas en el presente documento por cualquiera de las otras secuencias de CDR descritas en este documento.

#### *Otros ejemplos de la memoria descriptiva*

En otro ejemplo, la memoria descriptiva contempla uno o más anticuerpos anti-CGRP humano o fragmentos de anticuerpos de los mismos que se unen específicamente al/a los mismo(s) epítipo(s) lineal(es) o conformacional(es) y/o compiten por unirse al/a los mismo(s) epítipo(s) lineal(es) o conformacional(es) en un polipéptido CGRP humano intacto o fragmento del mismo, tal como un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14. Dichos uno o más anticuerpos anti-CGRP humano o fragmentos de anticuerpos de los mismos pueden ser de origen no natural, tales como anticuerpos humanizados o quiméricos, fragmentos de anticuerpos de origen no natural, anticuerpos que incorporan un marcador, etc. En un ejemplo preferido, el anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento del mismo se une específicamente al/a los mismo(s) epítipo(s) lineal(es) o conformacional(es) y/o compite por unirse al/a los mismo(s) epítipo(s) lineal(es) o conformacional(es) en un polipéptido CGRP humano intacto o un fragmento del mismo, tal como Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14.

Un ejemplo preferido de la memoria descriptiva se refiere a anticuerpos quiméricos o humanizados y fragmentos de los mismos (incluidos los fragmentos Fab) que tienen especificidad de unión por CGRP e inhiben las actividades biológicas mediadas por la unión de CGRP al receptor de CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP quiméricos o humanizados se seleccionan de Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humano es un anticuerpo que se une específicamente a los mismos epítopos lineales o conformacionales en un polipéptido CGRP intacto o fragmento del mismo que se une(n) específicamente a Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14, tal como se determina por cartografiado epitópico usando fragmentos peptídicos lineales solapantes que abarcan la longitud completa del polipéptido CGRP humano nativo.

La memoria descriptiva también se dirige a un anticuerpo anti-CGRP que se une con el mismo epítipo de CGRP y/o compite con un anticuerpo anti-CGRP por unirse a CGRP, tal como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo descrito en este documento, que incluye, entre otros, un anticuerpo anti-CGRP seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

En otro ejemplo, la memoria descriptiva 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<sub>H</sub> 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 VL seleccionadas de: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas.

La memoria descriptiva contempla además que uno o más anticuerpos anti-CGRP humano analizados anteriormente están aglicosilados o, si están glicosilados, contienen solo restos manosa; contienen una región Fc que se ha modificado para alterar la función efectora, la semivida, la proteólisis y/o la glicosilación; son humanos, humanizados, monocatenarios o quiméricos; y son un anticuerpo humanizado derivado de un anticuerpo anti-CGRP humano de conejo (originario).

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

En un ejemplo de la memoria descriptiva, el anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento se une específicamente a células humanas que expresan CGRP y/o a moléculas de CGRP solubles circulantes *in vivo*, incluyendo CGRP expresado sobre células humanas o por células humanas en un paciente con una enfermedad asociada con células que expresan CGRP.

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

La memoria descriptiva también contempla una o más secuencias de ácido nucleico que dan como resultado la expresión de un anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo como se indicó anteriormente, incluidos aquellos que comprenden, o como alternativa, consisten en codones preferidos de levadura o humanos. La memoria descriptiva también contempla vectores (incluyendo plásmidos o vectores virales recombinantes) que comprenden dicha(s) secuencia(s) de ácido nucleico. La memoria descriptiva también contempla células huésped o células huésped recombinantes que expresan al menos uno de los anticuerpos expuestos anteriormente, incluidas células de mamífero, levadura, bacteria e insecto. En un ejemplo preferido, la célula huésped es una célula de levadura. En otro ejemplo preferido, la célula de levadura es una célula de levadura diploide. En un ejemplo ejemplificado, la célula de levadura es una levadura *Pichia*.

La memoria descriptiva 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 este documento. La memoria descriptiva también contempla que el método de tratamiento puede implicar la administración de dos o más anticuerpos anti-CGRP o fragmentos de los mismos y que se describen en el presente documento. Si se administra más de un anticuerpo al paciente, los múltiples anticuerpos se pueden administrar de forma simultánea o concurrente, o se pueden escalonar en su administración.

La actividad anti-CGRP de los anticuerpos anti-CGRP de la presente memoria descriptiva, y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión a CGRP, también puede describirse por su fuerza de unión o su afinidad por CGRP. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP de la presente memoria descriptiva y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión a CGRP se unen a CGRP con una constante de disociación ( $K_D$ ) menor o igual a  $5 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-7}$  M,  $5 \times 10^{-8}$  M,  $10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-9}$  M,  $10^{-9}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M,  $10^{-10}$  M,  $5 \times 10^{-11}$  M,  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M,  $10^{-12}$  M,  $5 \times 10^{-13}$  M, o  $10^{-13}$  M. Preferiblemente, los anticuerpos anti-CGRP y sus fragmentos se unen a CGRP con una constante de disociación menor o igual a  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M, o  $10^{-12}$  M. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP de la presente memoria descriptiva, y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión a CGRP, se unen a un epítipo de CGRP lineal o conformacional.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, la actividad anti-CGRP de los anticuerpos anti-CGRP de la presente memoria descriptiva y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión a CGRP se unen a CGRP con una constante de disociación inferior o igual a  $10^{-4}$  S<sup>-1</sup>,  $5 \times 10^{-5}$  S<sup>-1</sup>,  $10^{-5}$  S<sup>-1</sup>,  $5 \times 10^{-6}$  S<sup>-1</sup>,  $10^{-6}$  S<sup>-1</sup>,  $5 \times 10^{-7}$  S<sup>-1</sup>, o  $10^{-7}$  S<sup>-1</sup>.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, la actividad anti-CGRP de los anticuerpos anti-CGRP de la presente memoria descriptiva, y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión a CGRP, muestran actividad anti-CGRP al prevenir, mejorar o reducir los síntomas o, como alternativa, tratar, enfermedades y trastornos asociados con CGRP. En el presente documento se exponen ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos asociados con CGRP.

*Polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpos anti-CGRP*

En ejemplos ilustrativos, los anticuerpos anti-CGRP pueden estar codificados por secuencias polinucleotídicas indicadas en la lista de secuencias biológicas contenida en este documento, u otros polinucleótidos codificantes que



pueden identificar fácilmente los expertos en la técnica. Los ejemplos de los mismos incluyen el polinucleótido de SEQ ID NO:141 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:1), el polinucleótido de SEQ ID NO:142 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:2), el polinucleótido de SEQ ID NO:143 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:3), el polinucleótido de SEQ ID NO:144 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:4), el polinucleótido de SEQ ID NO:151 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:11), el polinucleótido de SEQ ID NO:152 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:12), el polinucleótido de SEQ ID NO:153 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:13), el polinucleótido de SEQ ID NO:154 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:14), el polinucleótido de SEQ ID NO:161 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:21), el polinucleótido de SEQ ID NO:162 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:22), el polinucleótido de SEQ ID NO:163 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:23), el polinucleótido de SEQ ID NO:164 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:24), el polinucleótido de SEQ ID NO:171 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:31), el polinucleótido de SEQ ID NO:172 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:32), el polinucleótido de SEQ ID NO:173 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:33), el polinucleótido de SEQ ID NO:174 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:34), el polinucleótido de SEQ ID NO:181 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:41), el polinucleótido de SEQ ID NO:182 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:42), el polinucleótido de SEQ ID NO:183 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:43), el polinucleótido de SEQ ID NO:184 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:44), el polinucleótido de SEQ ID NO:191 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:51), el polinucleótido de SEQ ID NO:192 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:52), el polinucleótido de SEQ ID NO:193 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:53), el polinucleótido de SEQ ID NO:194 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:54), el polinucleótido de SEQ ID NO:201 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:61), el polinucleótido de SEQ ID NO:202 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:62), el polinucleótido de SEQ ID NO:203 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:63), el polinucleótido de SEQ ID NO:204 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:64), el polinucleótido de SEQ ID NO:211 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:71), el polinucleótido de SEQ ID NO:212 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:72), el polinucleótido de SEQ ID NO:213 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:73), el polinucleótido de SEQ ID NO:214 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:74), el polinucleótido de SEQ ID NO:221 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:81), el polinucleótido de SEQ ID NO:222 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:82), el polinucleótido de SEQ ID NO:223 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:83), el polinucleótido de SEQ ID NO:224 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:84), el polinucleótido de SEQ ID NO:231 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:91), el polinucleótido de SEQ ID NO:232 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:92), el polinucleótido de SEQ ID NO:233 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:93), el polinucleótido de SEQ ID NO:234 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:94), el polinucleótido de SEQ ID NO:241 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:101), el polinucleótido de SEQ ID NO:242 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:102), el polinucleótido de SEQ ID NO:243 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:103), el polinucleótido de SEQ ID NO:244 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:104), el polinucleótido de SEQ ID NO:251 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:111), el polinucleótido de SEQ ID NO:252 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:112), el polinucleótido de SEQ ID NO:253 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:113), el polinucleótido de SEQ ID NO:254 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:114), el polinucleótido de SEQ ID NO:261 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:121), el polinucleótido de SEQ ID NO:262 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:122), el polinucleótido de SEQ ID NO:263 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:123), el polinucleótido de SEQ ID NO:264 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:124), el polinucleótido de SEQ ID NO:271 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:131), el polinucleótido de SEQ ID NO:272 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:132), el polinucleótido de SEQ ID NO:273 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:133) o el polinucleótido de SEQ ID NO:274 (que codifica el polipéptido de SEQ ID NO:134).

#### *Detección y selección de células B*

En un ejemplo, la presente memoria descriptiva contempla la preparación y el aislamiento de una población clonal de células B específicas de antígeno que pueden usarse para aislar al menos una célula específica de antígeno CGRP, que puede usarse para producir un anticuerpo monoclonal contra CGRP, que es específico para un antígeno CGRP deseado, o una secuencia de ácido nucleico correspondiente a tal anticuerpo. Los métodos para preparar y aislar dicha población clonal de células B específicas de antígeno se muestran, por ejemplo, en la publicación de patente de EE.UU. n.º US 2007/0269868 de Carvalho-Jensen *et al.* Los métodos para preparar y aislar dicha población clonal de células B específicas de antígeno también se indican en el presente documento en los ejemplos. Los métodos para “enriquecer” una población celular por tamaño o densidad son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. 5.627.052. Estas etapas se pueden usar además de enriquecer la población celular por especificidad de antígeno.

#### *Métodos de humanización de anticuerpos*

En otro ejemplo, la presente memoria descriptiva contempla métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos. Los métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos que pueden aplicarse a anticuerpos anti-CGRP se indican, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2009/0022659 de Olson *et al.*, y en la patente de EE. UU. n.º 7.935.340 de García-Martínez *et al.*

#### *Ensayos de detección*

La memoria descriptiva también incluye ensayos de detección diseñados para ayudar en la identificación de enfermedades y trastornos asociados con CGRP en pacientes que muestran síntomas de una enfermedad o trastorno asociado con CGRP. Por ejemplo, la presente memoria descriptiva incluye ensayos que detectan la insensibilidad a

la insulina (resistencia) o la utilización de glucosa en un sujeto. Dicho sujeto puede estar opcionalmente en ayunas o en estado posprandial.

En un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP de la memoria descriptiva, o sus fragmentos de unión a CGRP, se usan para detectar la presencia de CGRP en una muestra biológica obtenida de un paciente que presenta síntomas de una enfermedad o trastorno asociado con CGRP. La presencia de CGRP, o niveles elevados del mismo en comparación con los niveles de CGRP previos a la enfermedad en una muestra biológica comparable, puede ser beneficiosa para diagnosticar una enfermedad o trastorno asociado con CGRP.

Otro ejemplo de la memoria descriptiva proporciona un ensayo de diagnóstico o detección para ayudar en el diagnóstico de enfermedades o trastornos asociados con CGRP en pacientes que presentan síntomas de una enfermedad o trastorno asociado con CGRP identificado en el presente documento, que comprende analizar el nivel de expresión de CGRP en una muestra biológica de dicho paciente, utilizando un anticuerpo anti-CGRP modificado postraduccionalmente o un fragmento de unión del mismo. El anticuerpo anti-CGRP o el fragmento de unión del mismo puede modificarse postraduccionalmente para incluir un resto detectable, tal como se indicó anteriormente en la descripción.

El nivel de CGRP en la muestra biológica se puede determinar utilizando un anticuerpo anti-CGRP modificado o un fragmento de unión del mismo como se establece en el presente documento, y comparando el nivel de CGRP en la muestra biológica con un nivel patrón de CGRP (por ejemplo, el nivel en muestras biológicas normales). El médico experto comprenderá que puede existir cierta variabilidad entre las muestras biológicas normales y lo tendrá en cuenta al evaluar los resultados. En un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP de la memoria descriptiva se pueden usar para correlacionar los niveles de expresión de CGRP con una etapa particular del metabolismo alterado de la glucosa. Por ejemplo, la correlación de los niveles de CGRP circulante con los niveles de glucosa y/o insulina permitirá establecer el nivel de insensibilidad a la insulina o hiperglucemia. La sensibilidad a la insulina además se puede medir en un sujeto utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Muniyappa *et al.* (Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 294:E15-E26, 2008). En resumen, la sensibilidad a la insulina se puede medir utilizando una diversidad de métodos, incluido el pinzamiento de glucosa euglucémico hiperinsulinémico, la prueba de supresión de insulina, QUICKI, HOMA, 1/insulina o el índice de Matsuda. Los expertos en la técnica pueden medir el CGRP en numerosos sujetos para establecer intervalos de expresión de CGRP que corresponden a etapas clínicamente definidas de desarrollo diabético o prediabetes.

El ensayo mencionado anteriormente también puede ser útil para controlar una enfermedad o trastorno, en el que el nivel de CGRP obtenido en una muestra biológica de un paciente que se cree que tiene una enfermedad o trastorno asociado con CGRP se compara con el nivel de CGRP en muestras biológicas anteriores del mismo paciente, para determinar si el nivel de CGRP en dicho paciente ha cambiado, por ejemplo, con un régimen de tratamiento. Los expertos en la técnica comprenderán que midiendo el CGRP en el paciente a diferentes intervalos, se puede determinar la progresión del deterioro de la capacidad de un individuo para metabolizar la glucosa.

La memoria descriptiva también se dirige a un método de formación de imágenes *in vivo* que detecta la presencia de células que expresan CGRP, que comprende administrar una cantidad eficaz desde el punto de vista diagnóstico de una composición de diagnóstico. Dicha detección puede ser útil como parte de un régimen de planificación para el diseño de un protocolo de tratamiento eficaz para la diabetes o para pacientes con riesgo de desarrollar diabetes.

En un ejemplo, los métodos de la memoria descriptiva incluyen una o más composiciones usadas para tratar el metabolismo alterado de la glucosa, tal como la resistencia a la insulina, la secreción alterada de insulina o la hiperglucemia, en combinación con los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento. De particular interés son, por ejemplo, una o más de sulfonilureas, agonistas de PPAR-gamma, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, análogos de amilina, biguanidas, agonistas del receptor de dopamina D2, meglitinidas, inhibidor de alfa-glucosidasa, secuestrante del ácido biliar antidislipidémico, insulina, terapia con citoquinas, terapia génica y terapia con anticuerpos, así como un anticuerpo anti-CGRP o fragmento del mismo. Los ejemplos de biguanidas incluyen: metformina, tal como Glucophage y Glucophage XR (Bristol Myers Squibb/Merck Serono), Fortamet (Watson), Glumetza (Biovail/Depomed/Santarus) y genéricos. Los ejemplos de sulfonilureas incluyen glimepirida, tal como Amaryl (Sanofi) y genéricos; glipizida, tal como Glucotrol y Glucotrol XL (Pfizer) y genéricos; gliburida/glibenclamida, tal como Diabeta (Sanofi), Micronase/Glynase (Pfizer) y genéricos; metformina + gliburida, tal como Glucovance (Bristol Myers Squibb), Suguan M (Sanofi-Aventis), GlicoRest, GlucoNorm (Abiogen), Bi-Euglucon (Roche) y genéricos; metformina + glipizida, tal como Metaglip (Bristol Myers Squibb) y genéricos. Los ejemplos de agonistas de PPAR-gamma incluyen: rosiglitazona, tal como Avandia (GlaxoSmithKline); pioglitazona, tal como Actos (Takeda) y genéricos; rosiglitazona + metformina, tal como Avandamet (GlaxoSmithKline); pioglitazona + metformina, tal como Actoplus Met XR (Takeda); pioglitazona + glimepirida, tal como Avandaryl/Avaglim (GlaxoSmithKline); pioglitazona + glimepirida, tal como Duetact/Tandemact/Sonias (Takeda). Los ejemplos de agonistas del receptor de GLP-1 incluyen: exenatida, tal como Byetta (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca); liraglutida, tal como Victoza (Novo Nordisk); exenatida LAR, tal como Bydureon (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca). Los ejemplos de inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV o DPP4) incluyen: sitagliptina, tal como Januvia, Merck; vildagliptina, tal como Galvus (Novartis); saxagliptina, tal como Onglyza (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca); alogliptina, tal como Nesina (Takeda/Furiex); linagliptina, tal como Trazenta (Boehringer Ingelheim/Eli Lilly); teneligliptina, tal como Tenelia (Mitsubishi Tanabe/Daiichi Sankyo); sitagliptina + metformina, tal como Janumet (Merck) y Janumet XR (Merck); sitagliptina + simvastatina, tal como JuviSync (Merck); vildagliptina + metformina, tal

como Eurcreas (Novartis); saxagliptina + metformina, tal como Kombiglyze/Kombiglyze XR (AstraZeneca/Bristol Myers Squibb); alogliptina + pioglitazona, tal como como Liovel (Takeda/Furiex); linagliptina + metformina, tal como Jentaduet (Boehringer Ingelheim/Eli Lilly). Los ejemplos de meglitinidas incluyen: repaglinida, tal como GlucoNorm/Prandin/NovoNorm (Daiichi Sankyo/Fournier Pharma/Novo Nordisk); nateglinida, tal como Starlix (Novartis), Fastic (Daiichi Sankyo), Starsis (Astellas) y genéricos; mitiglinida, tal como Glufast (Kissei/Takeda). Los ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen: acarbosa, tal como Precose/Glucobay (Bayer) y genéricos; miglitol, tal como Glyset (Pfizer), Diastabol (Sanofi), Seibule (Sanwa Kagaku) y genéricos; voglibosa, tal como Basen (Takeda) y genéricos. Los ejemplos de secuestrantes de ácidos biliares incluyen: colesvelam, tal como Cholestagel (Sanofi), Welchol (Daiichi Sankyo). El ejemplo de un agonista del receptor de dopamina D2 incluye bromocriptina, tal como Cycloset (Santarus). El ejemplo de un análogo de amilina incluye pramlintida, tal como Symlin (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca). Los ejemplos de insulinas de acción rápida incluyen: insulina lispro, tal como Humalog (Eli Lilly); insulina aspart, tal como NovoLog (Novo Nordisk), NovoRapid (Novo Nordisk), insulina glulisina, tal como Apidra (Sanofi). Los ejemplos de insulinas humanas normales incluyen: Humulin/Umluline Rapide (Eli Lilly), Novolin R (Novo Nordisk), Actrapid (Sanofi). Los ejemplos de insulinas de acción intermedia incluyen: Humulin N (Eli Lilly), Novolin N (Novo Nordisk). Los ejemplos de insulinas de larga duración incluyen: insulina glargina, tal como Lantus (Sanofi) e insulina detemir, tal como Levemir (Novo Nordisk).

La presente memoria descriptiva proporciona además un kit para detectar la unión de un anticuerpo anti-CGRP de la memoria descriptiva a CGRP. En particular, el kit puede usarse para detectar la presencia de un CGRP específicamente reactivo con un anticuerpo anti-CGRP de la memoria descriptiva 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. Tal kit puede ser un kit ELISA y puede comprender el sustrato, anticuerpos primarios y secundarios cuando sea apropiado, y cualquier otro reactivo necesario, tales como restos detectables, sustratos enzimáticos y reactivos de color, por ejemplo, como se describe en este documento. El kit de diagnóstico también puede tener la forma de un kit de inmunotransferencia. El kit de diagnóstico también puede tener la 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 José, CA).

Un médico experto comprenderá que una muestra biológica incluye, pero no se limita a sueros, plasma, orina, saliva, secreciones mucosas, líquido pleural, líquido sinovial y líquido cefalorraquídeo.

#### *Métodos para mejorar o reducir los síntomas, tratar o prevenir enfermedades y trastornos asociados con CGRP*

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de los mismos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas, tratar o prevenir enfermedades y trastornos asociados con el CGRP. Los anticuerpos anti-CGRP descritos en este documento, o fragmentos de los mismos, así como combinaciones, también se pueden administrar 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 con mayor detalle a continuación.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de los mismos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas, tratar o prevenir la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina (insensibilidad), la secreción alterada de insulina, la lipotoxicidad, la hiperglucemia, el fallo de las células beta pancreáticas como resultado de diabetes, prediabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional.

En ejemplos ilustrativos, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de los mismos, pueden administrarse a un individuo con riesgo de desarrollar diabetes, por ejemplo, un individuo diagnosticado con prediabetes. Sin intención de estar limitado por la teoría, se cree que restableciendo la sensibilidad a la insulina, los anticuerpos anti-CGRP del presente documento pueden retrasar o prevenir la progresión a la diabetes.

En ejemplos ilustrativos adicionales, los anticuerpos anti-CGRP descritos en este documento, o fragmentos de los mismos, pueden administrarse a un paciente que no alcanza la normoglucemia con la administración de otro tratamiento, por ejemplo, un tratamiento con metformina, pioglitazona, una sulfonilurea, una glinida, un medicamento oral de tiazolidindiona (TZD), tal como pioglitazona, un agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), tal como exenatida, un inhibidor de DPP4, tal como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina o teneligliptina, o una terapia combinada, tal como metformina y pioglitazona, metformina y una sulfonilurea, metformina y una glinida, metformina y un TZD, metformina y pioglitazona, metformina y un agonista de GLP-1, metformina y exenatida, sitagliptina y metformina, sitagliptina y simvastatina, vildagliptina y metformina, saxagliptina y metformina, alogliptina y pioglitazona, o linagliptina y metformina.

En un ejemplo ilustrativo adicional, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de los mismos, se administran para la prevención o el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, a individuos que tienen un índice de masa corporal de al menos 25. Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que los anticuerpos anti-CGRP del presente documento pueden aumentar la utilización de glucosa periférica y/o hepática, aumentando así la tasa metabólica y contribuyendo a la pérdida de peso. Dichos anticuerpos anti-CGRP pueden administrarse en combinación con otro agente antiobesidad, tal como orlistat, rimonabant, sibutramina, un péptido YY (PYY, un péptido

de 36 aminoácidos que reduce el apetito), un análogo de PYY, un antagonista de CB-1, rimonabant, una leptina, un análogo de la leptina o una fentermina.

#### Administración

En un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, 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 un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, se administran a un sujeto a una concentración de aproximadamente 0,4 mg/kg de peso corporal del sujeto receptor. En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, 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, varias veces al día y/o cada pocas horas. En un ejemplo de la memoria descriptiva, un paciente recibe fragmentos Fab de 0,1 mg/kg a 40 mg/kg por día administrados en dosis divididas de 1 a 6 veces al día, o en una forma de liberación sostenida, eficaz para obtener los resultados deseados.

Debe entenderse que la concentración del anticuerpo o Fab administrado a un paciente dado puede ser mayor o menor que los ejemplos de concentraciones de administración expuestos anteriormente en los dos párrafos anteriores.

Los expertos en la técnica pueden determinar una dosificación y una frecuencia de administración eficaces a través de la experimentación habitual, por ejemplo guiada por la descripción del presente documento y las indicaciones 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 & Wilkins; y Golan, D. E. (2008), Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basics of Drug Therapy, Filadelfia, Pensilvania, [etc.], Lippincott Williams & Wilkins.

En otro ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, 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. Tales composiciones pueden formularse específicamente para su administración a través de una o más de una serie de vías, incluidas, entre otras, la vía bucal, epicutánea, epidural, por inhalación, intraarterial, intracardíaca, intracerebroventricular, intradérmica, intramuscular, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraespinal, intratecal, intravenosa, oral, parenteral, rectal a través un enema o supositorio, subcutánea, sublingual, transdérmica y transmucosa. Además, la administración puede realizarse mediante inyección, polvo, líquido, gel, gotas u otros medios de administración.

En un ejemplo de la memoria descriptiva, los anticuerpos anti-CGRP descritos en el presente documento, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, pueden administrarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos. Dichos agentes activos incluyen agentes analgésicos, antihistamínicos, antipiréticos, antiinflamatorios, antibióticos, antivirales y anticitoquinas. Los agentes activos incluyen agonistas, antagonistas y moduladores de TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), hepcidina, incluidos anticuerpos reactivos frente a cualquiera de los anteriores y anticuerpos reactivos frente a cualquiera de sus receptores. Los agentes activos también incluyen, entre otros, ácidos 2-arilpropiónicos, aceclofenaco, acemetacina, ácido acetilsalicílico (aspirina), alclofenaco, alminoprofeno, amoxiprina, ampirona, ácidos arilalcanoicos, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, clofezona, inhibidores de la COX-2, dexibuprofeno, dexketoprofeno, diclofenaco, diflunisal, droxicam, etenzamida, etodolaco, etoricoxib, faislamina, ácidos fenámicos, fenbufeno, fenoprofeno, ácido flufenámico, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, indoprofeno, kebusona, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, salicilato de magnesio, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácidos N-arilntranílicos, factor de crecimiento nervioso (NGF), oxametacina, oxaprozina, oxicamas, oxifenbutazona, parecoxib, fenazona, fenilbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, profenos, proglumetacina, derivados de pirazolidina, rofecoxib, salicilato de salicilo, salicilamida, salicilatos, sustancia P, sulfipirazona, sulindaco, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, ácido tolfenámico, tolmetina y valdecoxib.

Un antihistamínico puede ser cualquier compuesto que se oponga a la acción de la histamina o a su liberación desde las células (por ejemplo, mastocitos). Los antihistamínicos incluyen, entre otros, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, betastatina, bromfeniramina, buclizina, cetirizina, análogos de cetirizina, clorfeniramina, clemastina, CS

560, ciproheptadina, desloratadina, dexchlorfeniramina, ebastina, epinastina, fexofenadina, HSR 609, hidroxizina, levocabastina, loratidina, metescopolamina, mizolastina, norastemizol, fenindamina, prometazina, pirilamina, terfenadina y tranilast.

Los antibióticos incluyen, entre otros, amikacina, aminoglucósidos, amoxicilina, ampicilina, ansamicinas, arsfenamina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, bacitracina, carbacefem, carbapenémicos, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftobiprol, ceftriaxona, cefuroxima, cefalosporinas, cloranfenicol, cilastatina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, cotrimoxazol, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doripenem, doxiciclina, enoxacina, ertapenem, eritromicina, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, ácido fusídico, gatifloxacina, geldanamycin, gentamicina, glicopéptidos, herbimicina, imipenem, isoniazida, kanamicina, levofloxacina, lincomicina, linezolid, lomefloxacin, loracarbef, macrólidos, mafenida, meropenem, metilicina, metronidazol, mezlocilina, minociclina, monobactámicos, 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, espectinomycin, estreptomycin, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, sulfonamidas, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, tetraciclinas, ticarcilina, tinidazol, tobramicina, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol, troleandomicina, trovafloxacina y vancomicina.

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

Un "excipiente farmacéutico" o un "excipiente farmacéuticamente aceptable" es un vehículo, normalmente un líquido, en donde se formula un agente terapéutico activo. En un ejemplo de la memoria descriptiva, el agente terapéutico activo es un anticuerpo humanizado descrito en este documento, o uno o más fragmentos del mismo. El excipiente generalmente no proporciona ninguna actividad farmacológica a la formulación, aunque puede proporcionar estabilidad química y/o biológica y características de liberación. Se pueden encontrar ejemplos de formulaciones, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª ed., Grennaro, A., ed., 1995.

Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" o un "excipiente" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción que sean fisiológicamente compatibles. En un ejemplo, el vehículo es adecuado para la administración parenteral. Como alternativa, el vehículo puede ser adecuado para la administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o sublingual. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. 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 memoria descriptiva. También se pueden incorporar a las composiciones compuestos activos suplementarios.

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

En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio. Al incluir un agente tal como sales de monoestearato y gelatina, se puede prolongar la absorción de las composiciones inyectables. Además, el polipéptido alcalino se puede formular en una formulación de liberación prolongada, por ejemplo, en una composición que incluye un polímero de liberación lenta. Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos que protegerán el compuesto frente a la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos los implantes y los sistemas de administración microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres, poli(ácido láctico) y copolímeros poliláctico-poliglicólico (PLG). Los expertos en la técnica conocen muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones.

Para cada uno de los ejemplos citados, los compuestos pueden administrarse mediante una diversidad de formas de dosificación. Se contempla cualquier forma de dosificación biológicamente aceptable conocida por los expertos en la técnica y combinaciones de las mismas. Los ejemplos de tales formas de dosificación incluyen, sin limitación, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, polvos, gránulos, partículas, micropartículas, gránulos dispersables, sellos, inhalantes, inhalantes en aerosol, parches, inhalantes de partículas,

implantes, implantes *depot*, inyectables (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos e intradérmicos), infusiones y combinaciones de los mismos.

La descripción anterior de diversos ejemplos ilustrados de la memoria descriptiva no pretende ser exhaustiva ni limitar la memoria descriptiva a la forma precisa descrita. Aunque los ejemplos específicos y los ejemplos para la memoria descriptiva se describen en el presente documento con fines ilustrativos, son posibles diversas modificaciones equivalentes dentro del alcance de la memoria descriptiva, como reconocerán los expertos en la técnica pertinente. Las indicaciones proporcionadas en este documento de la memoria descriptiva se pueden aplicar a otros fines distintos de los ejemplos descritos anteriormente.

Se pueden realizar estos y otros cambios en la memoria descriptiva a la luz de la descripción detallada anterior. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos utilizados no deben interpretarse como una limitación de la memoria descriptiva a los ejemplos específicos descritos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones. En consecuencia, la memoria descriptiva no está limitada por la descripción, sino que el alcance de la memoria descriptiva debe determinarse completamente por las siguientes reivindicaciones.

La memoria descriptiva se puede practicar de maneras distintas a las descritas concretamente en la descripción y los ejemplos anteriores. Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la memoria descriptiva a la luz de las indicaciones anteriores y, por lo tanto, están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ciertas indicaciones relacionadas con métodos para obtener una población clonal de células B específicas de antígeno se divulgaron en la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 60/801.412, presentada el 19 de mayo, 2006.

Se describen ciertas indicaciones relacionadas con la humanización de anticuerpos monoclonales derivados de conejo y las modificaciones de secuencia preferidas para mantener la afinidad de unión al antígeno en la solicitud internacional n.º PCT/US2008/064421, correspondiente a la publicación internacional n.º WO/2008/144757, titulada "Nuevos métodos de humanización de anticuerpos de conejo y anticuerpos de conejo humanizados", presentada el 21 de mayo, 2008.

Ciertas indicaciones relacionadas con la producción de anticuerpos o fragmentos de los mismos utilizando levaduras competentes para el apareamiento y los métodos correspondientes se describen en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 11/429.053, presentada el 8 de mayo, 2006 (publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US2006/0270045).

Ciertos polinucleótidos y polipéptidos de anticuerpos contra CGRP se describen en la lista de secuencias que acompaña a esta solicitud de patente.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo fabricar y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que se considera la invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, concentraciones, etc.), pero se deben permitir algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados; y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

## Ejemplos

### Ejemplo 1 - Ejemplo de referencia

Se trataron ratas normales con Ab14 100 mg/kg (vía intravenosa, administración única 48 h antes del procedimiento de pinzamiento) y los efectos se compararon con metformina 500 mg/kg (vía oral, 2 administraciones 24 h y 4 h antes del procedimiento de pinzamiento). El anticuerpo usado en este ejemplo consistía en cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas de SEQ ID NO:132 y 134.

La glucosa en sangre se midió en condiciones de alimentación antes del tratamiento, 18 horas después del tratamiento con metformina y Ab14 y 42 horas después del tratamiento con Ab14. Los 2 compuestos no afectaron a la glucosa en sangre en estas condiciones. La glucosa en sangre se midió en ayunas, justo antes del pinzamiento y solo la metformina tuvo un efecto de disminución significativo (17%). La insulina plasmática, medida en condiciones de alimentación antes del tratamiento y 18 h después del tratamiento con metformina y 42 h después del tratamiento con Ab14, disminuyó ligeramente por los 2 compuestos, así como el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (no significativo).

Se obtuvieron muestras de plasma de animales tratados con Ab14 justo antes del procedimiento de pinzamiento, 48 horas después del tratamiento, y se determinó la concentración de Ab14. Los resultados de este análisis confirmaron unas exposiciones sistémicas que oscilaron entre 642 y 797 µg/ml de Ab14 en ratas que se sometieron al procedimiento de pinzamiento.

Para evaluar el efecto sobre la sensibilidad a la insulina corporal, se realizó un procedimiento de pinzamiento utilizando 0,3 U/kg/h de insulina y <sup>3</sup>H-glucosa. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante 6 horas antes de los 180 minutos de perfusión. El estado estacionario se alcanzó después de 140 minutos de infusión y se calcularon las medias de la tasa de infusión de glucosa ("glucose infusion rate", GIR), el recambio de glucosa corporal ("glucose turn over", GTO), la producción de glucosa hepática ("hepatic glucose production", HGP), la glucólisis y la síntesis de glucógeno a partir de

140 min hasta 180 min. Se administró un bolo de 14-C-2-desoxiglucosa 1 hora antes del final del pinzamiento para medir la utilización de glucosa específica del tejido. Como era de esperar, la metformina aumentó significativamente la GIR (27%) y el GTO (30%), al aumentar la glucólisis y la síntesis de glucógeno. La metformina aumentó la utilización de glucosa en el músculo vasto lateral mixto (VL, 49%,  $p<0,05$ ), en el músculo extensor largo de los dedos glucolítico (EDL, 19%, NS) y disminuyó la utilización de glucosa en el corazón (-39%,  $p<0,01$ ), probablemente debido a la estimulación de la oxidación de ácidos grasos miocárdicos. El Ab14 tendió a aumentar GIR y GTO (NS) y tuvo un efecto más fuerte que la metformina sobre la utilización de glucosa en VL (70%,  $p<0,01$ ), en EDL (26%, NS) y en el músculo sóleo oxidativo (27%, NS). También tendió a aumentar la utilización de glucosa en el corazón (21%, NS). Al igual que la metformina, Ab14 no afectó la tasa de utilización de glucosa en los tejidos adiposos blancos (profundos y subcutáneos).

- 10 En conclusión, Ab14 mostró una buena tendencia a mejorar la utilización de glucosa corporal en ratas normales después del tratamiento agudo con un efecto significativo sobre la tasa de utilización de glucosa en los músculos (VL).

#### Métodos

- 15 Se alojaron ratas macho Sprague Dawley en jaulas de alojamiento ( $1500 \text{ cm}^2 \times 21 \text{ cm}$ ) durante toda la fase experimental. Las camas de las jaulas de los animales se cambiaron una vez por semana. Se alojaron en grupos de 3-4 animales durante el período de aclimatación y luego en un alojamiento individual después de la cirugía hasta el procedimiento de pinzamiento. Se utilizó un ciclo de luz invertido de 12 horas (a las 8:00 am luces apagadas),  $22 \pm 2^\circ \text{C}$  y  $55 \pm 10\%$  de humedad relativa. Se proporcionó dieta convencional (RM1 (E) 801492, SDS) y agua del grifo *ad libitum*.

Después de un período de aclimatación de 2 semanas, las ratas se anestesiaron (isoflurano) y se les colocó un catéter en la vena femoral. A esto le siguió un período de recuperación de 5-6 días antes del procedimiento de pinzamiento.

- 20 La glucosa en sangre (GS) se midió entre las 7:30 y las 8:00 (justo antes del apagado de la luz) am desde la punta de la cola con un glucómetro y se realizó una extracción de sangre (en EDTA) justo después para medir la insulina plasmática. La siguiente tabla describe las condiciones:

	2 días antes del pinzamiento (volumen sanguíneo)	1 día antes del pinzamiento (volumen sanguíneo)	El día del pinzamiento (volumen sanguíneo)
Grupo 1	GS + insulina (aprox. 40 $\mu\text{L}$ )	GS (aprox. 1 $\mu\text{L}$ )	GS + insulina (aprox. 40 $\mu\text{L}$ )
Grupo 2	GS + insulina (aprox. 40 $\mu\text{L}$ )	GS (aprox. 1 $\mu\text{L}$ )	GS + insulina + exposición (aprox. 200 $\mu\text{L}$ )
Grupo 3	-	GS + insulina (aprox. 40 $\mu\text{L}$ )	GS + insulina (aprox. 40 $\mu\text{L}$ )

Las muestras de plasma se mantuvieron a  $-80^\circ \text{C}$  hasta la medición de la insulina (usando el método ELISA).

- 25 Se obtuvo una muestra de sangre (aproximadamente 200  $\mu\text{L}$ ) justo antes del procedimiento de pinzamiento para cada animal del grupo 2, se procesó para obtener el plasma (aproximadamente 60  $\mu\text{L}$ ) y se mantuvo a  $-80^\circ \text{C}$  para la determinación posterior de las concentraciones de Ab14 utilizando una plataforma ELISA Meso Scale Discovery (MSD).

El vehículo y Ab14 se administraron por vía i.v. 48h antes de la T0 del procedimiento de pinzamiento (a las 02:00 p.m dos días antes del pinzamiento).

- 30 La metformina se administró por vía oral 24 h y 4 h antes de la T0 del procedimiento de pinzamiento (a las 02:00 p.m del día anterior al pinzamiento y a las 10:00 am del día del pinzamiento).

Las ratas se mantuvieron en ayunas 6 horas antes del inicio del pinzamiento (a aproximadamente 8 h, justo después de la extracción de sangre).

- 35 El pinzamiento hiperinsulinémico-euglicémico se realizó mediante  $^3\text{H}$ -glucosa como trazador e infusión de insulina 0,3U/kg/h de 02:00 pm (T0) a 5:00 pm (T+3h). Se infundió una disolución de glucosa en paralelo y la tasa de infusión se ajustó para alcanzar el estado estacionario (aproximadamente  $100 \pm 10 \text{ mg/dL}$ ). La glucosa en sangre se midió desde la punta de la cola usando glucómetros cada 10 minutos. Se recolectó sangre (10  $\mu\text{L}$ ) de la punta de la cola durante la última hora (estado estacionario) y se evaluaron los siguientes parámetros: tasa de infusión de glucosa; tasa de utilización de glucosa corporal; tasa de producción de glucosa hepática; glucógeno corporal total y tasas glucolíticas.

- 40 Para determinar la tasa de utilización de glucosa tisular individual, se realizó una inyección en bolo de 100  $\mu\text{Ci}$  por rata de desoxi-D-glucosa 2- $^{14}\text{C}$  ( $^{14}\text{C}$ -2-DOG) a través de la vena femoral 60 min antes del final de la infusión de D-[3- $^3\text{H}$ ]-glucosa. Se determinó la desaparición de  $^{14}\text{C}$ -2-DOG del plasma y la concentración de glucosa en gotas de 10  $\mu\text{L}$  de sangre extraídas de la punta de la vena de la cola a los 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 y 60 minutos después de la inyección. Al final del experimento, se diseccionaron los músculos vasto lateral (VL), extensor largo de los dedos (EDL) y sóleo, tejido adiposo blanco inguinal y del epidídimo, vértice del corazón y piel (como control negativo), se congelaron rápidamente y se mantuvieron a  $-80^\circ \text{C}$ . Se disolvió un trozo de cada tejido en NaOH 1 M y luego se neutralizó con HCl 1 M. La D-2- $^{14}\text{C}$  desoxiglucosa 6-fosfato se precipitó diferencialmente mediante el uso de una disolución de
- 45

hidróxido de zinc (0,3 M) o una disolución de ácido perclórico (al 6%). Se midió el contenido de radiactividad de ambos para evaluar la captación de glucosa expresada como ng/mg/min.

El nivel de insulina en plasma se midió al final del pinzamiento.

- 5 Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software GraphPad Prism. Los histogramas se analizaron usando un ANOVA de una vía con una prueba de Dunnett post-hoc y las curvas se analizaron usando un ANOVA de dos vías con una prueba de Bonferroni post-hoc. Una diferencia se consideró significativa cuando el valor de p fue <0,05. NS: no significativo.

### *Resultados y análisis*

- 10 Medición de glucosa e insulina en sangre. En condiciones de alimentación, el nivel de glucosa en sangre no se vio afectado 42 h después del tratamiento con 100 mg/kg de Ab 14 y 18 h después del tratamiento con 500 mg/kg de metformina en comparación con el grupo del vehículo (figura 1A). Al mismo tiempo, Ab14 y metformina redujeron el nivel de insulina en plasma en un 11% y un 18% respectivamente (no significativo, figura 1B). Luego, el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR disminuyó de manera similar en comparación con el grupo del vehículo (figura 1C). Por otro lado, en condiciones de ayuno de 6 horas, la metformina disminuyó significativamente la glucosa en sangre 15 en un 17% 30 horas después del tratamiento (figura 1D).

Flujos de glucosa corporal. Se realizaron pinzamientos euglucémicos hiperinsulinémicos en condiciones de ayuno de 6 horas, 48 h después de la administración única de Ab14 100 mg/kg y 4 h después de la última administración de metformina 500 mg/kg.

- 20 La metformina aumentó significativamente la evolución de GIR a partir de los 60 minutos del inicio de la infusión en comparación con el grupo del vehículo. El Ab14 mostró una tendencia a aumentar la evolución de GIR principalmente después de 130 minutos de infusión (figura 2A).

- 25 La meseta de la tasa de infusión de glucosa se alcanzó a partir de los 140 min en todos los grupos. El nivel de glucosa en sangre fue similar en todos los grupos durante este estado estacionario (figura 2B). El nivel de insulina en plasma al final del pinzamiento también fue similar en todos los grupos (figura 2C). El nivel de insulina plasmática alcanzado al final del pinzamiento fue casi el mismo que el medido en condiciones de alimentación, es decir, la dosis de insulina utilizada para obtener hiperinsulinemia fue fisiológica.

- 30 A continuación, se calcularon los flujos de glucosa desde los 140 minutos hasta los 180 minutos de infusión (figura 3). Ab14 y metformina aumentaron la tasa de infusión de glucosa en un 18% (NS) y un 27% ( $p<0,05$ ), respectivamente, así como el recambio de glucosa en un 18% (NS) y un 30% ( $p<0,05$ ), respectivamente. La producción de glucosa hepática fue totalmente inhibida por esta dosis suprafisiológica de insulina en los 3 grupos. Ab14 no afectó la tasa de glucólisis mientras que la metformina la aumentó en un 43% (NS). Ab14 aumentó la tasa de síntesis de glucógeno en un 23% de manera similar a la metformina (NS).

- 35 También se determinaron las tasas de utilización de glucosa en tejidos individuales usando una inyección en bolo de 100  $\mu$ Ci por rata de desoxi-D-glucosa 2- $^{14}$ C ( $^{14}$ C-2-DOG) a través de la vena femoral introducida 60 min antes del final de la infusión de D-[3- $^3$ H]-glucosa. Se midió el contenido de radiactividad de ambos para evaluar la captación de glucosa expresada como ng/mg/min. Como se muestra en la figura 4A-C, la metformina aumentó la utilización de glucosa en el músculo vasto lateral mixto (VL, 49%  $p<0,05$ ), en el músculo extensor largo de los dedos glucolítico (EDL, 19% NS) y disminuyó la utilización de glucosa en el corazón (-39%,  $p<0,01$ ), que es un efecto conocido de la metformina que se cree que se debe a la estimulación de la oxidación de ácidos grasos miocárdicos. Ab14 tendió a 40 aumentar la tasa de infusión de glucosa y el recambio de glucosa corporal (NS) y tuvo un efecto más fuerte que la metformina sobre la utilización de glucosa en el VL (70%,  $p<0,01$ ), en EDL (26%, NS) y en el músculo sóleo oxidativo (27%, NS). También tendió a aumentar la utilización de glucosa en el corazón (21%, NS). Al igual que la metformina, Ab14 no afectó a la tasa de utilización de glucosa en los tejidos adiposos blancos (profundos y subcutáneos).

- 45 Análisis de la concentración plasmática de Ab14. Las concentraciones plasmáticas de Ab14 para los animales del grupo 2 que se sometieron al procedimiento de pinzamiento oscilaron entre 642 y 797  $\mu$ g/mL y soportaron hasta 48 horas de exposición sistémica.

Conclusión. El tratamiento agudo con Ab14 disminuyó ligeramente la insulina plasmática y tendió a aumentar la utilización de glucosa corporal al aumentar la síntesis de glucógeno y la utilización de glucosa muscular.

### *Ejemplo 2 - Ejemplo de referencia*

- 50 Este ejemplo evalúa la capacidad de Ab14 para mejorar la sensibilidad a la insulina en un modelo de resistencia a la insulina en ratas. En este modelo, las ratas fueron alimentadas con una dieta rica en grasas (69%) y rica en fructosa (HFD) (14%) durante 6 semanas para inducir la intolerancia a la glucosa, con un aumento significativo del nivel de insulina en plasma y un ligero aumento de la glucemia en comparación con los animales control alimentados con pienso normal. El anticuerpo usado en este ejemplo constaba de cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas de SEQ ID 55 NO:132 y 134.



Las ratas alimentadas con HFD de seis semanas se trataron durante 2 semanas con Ab14 y se realizó un pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico de 2 etapas para evaluar la sensibilidad a la insulina. Se utilizó una dosis fisiológica de insulina durante la primera etapa y una dosis farmacológica de insulina durante la segunda etapa para evaluar los efectos de la sensibilidad a la insulina periférica y hepática, respectivamente, en estas dos condiciones.

## 5 Resumen

Después de 6 semanas de HFD, las ratas se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento según su intolerancia a la glucosa (cálculo del AUC durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT)) y su HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina). Se trataron ratas HFD durante 15 días (i.v., dos administraciones con una semana de diferencia) con Ab14 a 10, 30 y 100 mg/kg/semana, o diariamente con metformina 200 mg/kg/día en el agua de bebida.

10 El peso corporal y el consumo de alimentos se midieron 3 veces por semana hasta los 10 días de tratamiento. El HOMA-IR se midió los días 10 y 15. Se realizó un pinzamiento de 2 etapas (5 mU/kg/min y luego 15 mU/kg/min de insulina) el día 15 o 16. El recambio de glucosa (GTO) se evaluó usando una infusión de trazador de <sup>3</sup>H-glucosa durante el procedimiento de pinzamiento.

15 Al final del estudio, en comparación con las ratas de control alimentadas con pienso normal, se observó que las ratas HFD exhibieron aumentos significativos en el peso corporal, la glucosa en sangre en ayunas, la insulina plasmática y el péptido C, así como una disminución significativa en la tasa de infusión de glucosa (GIR) durante el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico de 2 etapas.

20 En comparación con el grupo de control de HFD más vehículo, el tratamiento con Ab14 no tuvo efectos sobre el peso corporal o el consumo de alimentos, mientras que en el grupo de metformina disminuyó significativamente en ambos parámetros.

El Ab14 a 100 mg/kg disminuyó significativamente HOMA-IR en un 38% después de 15 días de tratamiento (al disminuir la glucosa en sangre en ayunas y la insulina plasmática). La metformina tuvo un efecto de disminución no significativo (ns) en HOMA-IR en el día 15. El péptido C también disminuyó significativamente con el tratamiento con Ab14 (en un 30% con 10 mg/kg y en un 29% con 100 mg/kg).

25 Se observó un aumento de GIR (ns) en los grupos tratados con Ab14 en comparación con el grupo de control de vehículo HFD durante la primera etapa del pinzamiento, mientras que la metformina tuvo un efecto de aumento sobre GIR que fue comparativamente menor en magnitud. El Ab14 a 30 o 100 mg/kg y el tratamiento con metformina aumentaron significativamente la GIR durante la segunda etapa del pinzamiento (en un 36, 28 y 27% respectivamente).

30 El Ab14 a 30 mg/kg tendió a aumentar el GTO en comparación con el grupo de control de vehículo HFD durante la primera etapa (en un 17%, ns) del procedimiento de pinzamiento. El Ab14 a 30 mg/kg tuvo un ligero efecto de aumento (ns) sobre la glucólisis y la síntesis de glucógeno durante ambas etapas del pinzamiento.

35 La producción de glucosa hepática (HGP, por sus siglas en inglés) disminuyó leve pero no significativamente con el tratamiento con Ab14 o metformina durante la primera etapa de pinzamiento (entre 11-20%). Durante la segunda etapa, Ab14 disminuyó significativamente la HGP a 10 mg/kg (en un 78%) en comparación con el grupo de control de vehículo HFD, y Ab14 inhibió completamente la HGP a 30 o 100 mg/kg y metformina.

En conclusión, se observó una mejora en la resistencia a la insulina (principalmente hepática) después de la administración intravenosa de Ab14 en el modelo de rata HFD.

## Métodos

40 Se alojaron 82 ratas Sprague Dawley (8 semanas de edad al comienzo del estudio, con un peso promedio de aproximadamente 250 gramos) en jaulas de alojamiento (904 cm<sup>2</sup> × 23 cm) durante toda la fase experimental. Las camas de las jaulas de los animales se cambiaron 3 veces por semana. Se alojaron en grupos de 2-3 animales durante el período de aclimatación, HFD y tratamiento. Luego, las ratas se alojaron individualmente después de la cirugía hasta el procedimiento de pinzamiento. Las ratas se alojaron con un ciclo de luz invertido de 12 horas (a las 08:00 am se apagaron las luces), con temperatura mantenida a 22 ± 2 °C y 55 ± 10% de humedad relativa. Se proporcionaron al menos 5 días de período de aclimatación antes del comienzo de la alimentación HFD. Durante la fase de aclimatación, se proporcionó una dieta convencional (RM1 (E) 801492, SDS) y agua del grifo *ad libitum*.

Después de la fase de aclimatación, 10 ratas fueron alimentadas con pienso normal (NC) mientras que 72 ratas fueron alimentadas con HFD (RD1, SAFE) durante todo el experimento.

50 La composición de la dieta rica en grasas fue la siguiente (Kcal%): proteínas: 17,3%; carbohidratos (fructosa): 14%; grasas (manteca de cerdo): 68,7%; colesterol 1,65%, ácido cólico 0,65%.

Después de 6 semanas de alimentación con HFD, las ratas se mantuvieron en ayunas durante 6 horas y se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa. Las ratas que presentaban el AUC más bajo (~17%) se excluyeron del estudio. Las ratas restantes se asignaron aleatoriamente a los diferentes grupos según su AUC (índice de tolerancia a la glucosa) y HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina).

El Ab14 (10, 30, 100 mg/kg) y el vehículo se administraron semanalmente por vía i.v. (a través de la vena caudal, bajo anestesia con isoflurano), por la mañana, el día 1 y el día 8 de tratamiento.

Se administró metformina (200 mg/kg/día) en el agua potable durante aproximadamente 2 semanas hasta el procedimiento de pinzamiento. Las ratas tratadas con metformina se trataron con vehículo el día 1 y el día 8 (a través de la vena caudal).

Los grupos de prueba fueron los siguientes:

Grupo 1: NC + vehículo i.v. (n=10)

Grupo 2: HFD + vehículo i.v. (n=10)

Grupo 3: HFD + Ab14 10 mg/kg i.v. (n=10)

Grupo 4: HFD + Ab14 30 mg/kg i.v. (n=10)

Grupo 5: HFD + Ab14 100 mg/kg i.v. (n=10)

Grupo 6: HFD + metformina 200 mg/kg en agua de bebida + vehículo i.v. (n=10)

Durante la última semana de alimentación con HFD, antes de la selección, se midió el consumo de agua 3 veces por semana para evaluar la dilución de metformina en agua del grifo.

Después de 6 semanas de pienso normal y HFD, las 82 ratas se mantuvieron en ayunas desde las 08:00 am hasta las 02:00 pm (6 horas). Se administró un bolo de glucosa (2,5 g/kg) a las 02:00 pm (t0). Se midió la glucosa en sangre (usando un glucómetro, en una gota de sangre recogida de la punta de la cola) en t-30, 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 min. Se recogió sangre de la cola de la punta (40 µl en EDTA) en t-30 para medir la insulina plasmática (método ELISA).

Se calculó el área bajo la curva (AUC). Las 12 ratas alimentadas con HFD que presentaban el AUC más alto se consideraron menos intolerantes a la glucosa y se excluyeron del estudio. Las 60 ratas restantes se asignaron al azar a los 6 grupos, según el AUC, el HOMA-IR y el peso corporal homogéneos.

El peso corporal se midió una vez por semana durante las primeras seis semanas de HFD. El peso corporal se midió 3 veces por semana durante los primeros 10 días de tratamiento. El consumo de alimentos se midió durante 48 horas o 72 horas, justo antes del tratamiento y 3 veces por semana durante el tratamiento hasta el procedimiento quirúrgico (día 11).

Antes del comienzo del tratamiento (el día de la OGTT) y el día 10 del tratamiento, todas las ratas estuvieron en ayunas desde las 8:00 am hasta las 01:30 pm, se recogió sangre de la cola de la punta (40 µl en EDTA). Se midieron la glucosa en sangre (utilizando glucómetros) y la insulina plasmática (método ELISA).

El día 11, las ratas fueron anestesiadas (isoflurano) y se implantó un catéter en la vena femoral. Se siguió un período de recuperación durante 4 días antes del procedimiento de pinzamiento.

La mañana del pinzamiento, las ratas se mantuvieron en ayunas durante 6 horas (de 8:00 am a 02:00 pm). Se recolectó una muestra de sangre (aproximadamente 160 µL, en EDTA) de la punta de la cola, justo antes del procedimiento de pinzamiento (~01:00 pm) de cada rata en los grupos 3, 4, 5 y 6, se procesó a plasma (~60 µL) y se mantuvo a -80 °C hasta la evaluación de las concentraciones de Ab14. Aunque no se analizó la concentración de anticuerpos en los grupos de control y de metformina, se recolectó (y desechó) una cantidad similar de sangre de las ratas de los grupos 1, 2 y 7.

En el día 15 o 16, se realizó el pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico de 2 etapas utilizando <sup>3</sup>H-glucosa como trazador (excepto en el grupo de pienso normal), e infusión de insulina 5 mU/kg/min de 02:00 pm (T0) a 04:00 pm (T+2h), seguida de una infusión de insulina 15 mU/kg/min de 4:00 pm a 05:30 pm (t+3,5h). Se infundió una disolución de glucosa en paralelo y la tasa de infusión se ajustó para alcanzar el estado estacionario (100 +/-10 mg/dL). La glucosa en sangre se midió desde la punta de la cola utilizando glucómetros cada 10 minutos. Se recogió sangre (10 µL) regularmente de la punta de la cola durante los estados estacionarios de cada etapa.

Se evaluaron los siguientes parámetros: tasa de infusión de glucosa (en todos los grupos); tasa de utilización de glucosa corporal (excepto en el grupo de pienso normal); tasa de producción de glucosa hepática (excepto en el grupo de pienso normal); índices de glucógeno corporal y glucolíticos (excepto en el grupo de pienso normal).

Además, excepto en el grupo de pienso normal, 1 hora antes del final del experimento de pinzamiento, se realizó una inyección en bolo de <sup>14</sup>C-2DOG y se recolectaron muestras de los siguientes tejidos al final del pinzamiento y se conservaron para una evaluación adicional:

músculo vasto lateral (VL); músculo extensor largo de los dedos (EDL); vértice cardíaco; músculo sóleo; tejido adiposo blanco del epidídimo; tejido adiposo blanco inguinal; piel (control negativo).

Los niveles de insulina y péptido C en plasma se midieron justo antes de que comenzara la infusión (~T-30 min.), al final del estado estacionario de la etapa 1 (T2h) y etapa 2 (T3,5h). Para eso, la recolección de sangre se realizó de la punta de la cola (aproximadamente 100 µL, en EDTA).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software de GraphPad Prism. Las curvas se analizaron utilizando ANOVA de dos vías con una prueba de Bonferroni post-hoc. Los histogramas se analizaron usando una prueba de la t para comparar el grupo de control de HFD más vehículo y el grupo de control de pienso normal más vehículo. Los histogramas se analizaron utilizando un ANOVA unidireccional con una prueba de Dunnett post-hoc para comparar los grupos de Ab14 y metformina frente al grupo de control de HFD más vehículo. Una diferencia se consideró significativa cuando el valor de p fue <0,05. NS: no significativo.

## Resultados

Modelo animal y selección. Se alimentaron ratas de 8 semanas de edad con una dieta rica en grasas enriquecida con fructosa (HFD, 69% de grasas y 16% de fructosa) durante 7 semanas antes del inicio del tratamiento. El peso corporal fue de  $522 \pm 5$  g en el grupo HFD frente a  $448 \pm 13$  g en el grupo de control alimentado con pienso normal. Luego se produjo un aumento del 16% en el peso corporal ( $p < 0,001$  con una prueba de la t en el día 42 bajo HFD (figura 5). Después de 7 semanas, el peso corporal aumentó en  $187 \pm 3$  g en la población HFD frente a  $158 \pm 9$  g en el grupo de control alimentado con pienso normal ( $p < 0,001$  con una prueba de la t el día 42, figura 6).

Durante la semana 7 de HFD, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa para evaluar la intolerancia a la glucosa en la población de HFD. El nivel de glucosa en sangre se mantuvo más alto hasta 150 min después de la administración de glucosa en la población HFD (no se muestra). El AUC calculado en relación con el T0 fue significativamente mayor (9%) en ratas HFD en comparación con las ratas control alimentadas con comida (no se muestra).

El HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina) se calculó en el t-30 de la OGTT. Las ratas que presentaron el AUC más alto y el HOMA-IR más alto se asignaron aleatoriamente a los 6 grupos. El AUC fue mayor (~9%, no se muestra) en los grupos de HFD en comparación con el grupo de control con alimentación con pienso, así como el HOMA-IR (34%, no se muestra) y el peso corporal (aproximadamente 17%,  $p < 0,001$ , figura 7).

Seguimiento del peso corporal y la ingesta de alimentos. Se siguió el peso corporal durante 10 días de tratamiento. El tratamiento con Ab14 no tuvo efectos sobre el peso corporal. El peso corporal de las ratas control alimentadas con pienso permaneció significativamente más bajo que el de las ratas con vehículo HFD (figura 7). El Ab14 (30 mg/kg) disminuyó ligeramente (ns) y la metformina 200 mg/kg disminuyó significativamente la ganancia de peso corporal desde el segundo día de tratamiento en adelante.

El consumo de alimentos fue menor en el grupo de vehículo HFD que en el grupo de control alimentado con pienso como se esperaba. El tratamiento con Ab14 no tuvo efecto sobre la ingesta de alimentos de seguimiento (figura 8A) o sobre la ingesta de alimentos acumulada (figura 8B no mostrada). La metformina redujo significativamente el consumo acumulado de alimentos en un 25%. El ayuno de los animales antes de los procedimientos quirúrgicos alteró las mediciones de consumo de alimentos entre los días 9 y 10.

Parámetros bioquímicos. La glucosa en sangre en ayunas aumentó en el grupo del vehículo HFD en comparación con el grupo de control alimentado con pienso en un 5% (ns), 11% (ns) y 20% ( $p < 0,001$ ) en los días 0, 10 y 15 respectivamente. El tratamiento con Ab14 o metformina no tuvo efecto el día 10. El tratamiento con Ab14 a 100 mg/kg tuvo un efecto de disminución significativo sobre la glucosa en sangre en ayunas el día 15 en comparación con el grupo de vehículo HFD (figura 9).

La insulina plasmática en ayunas aumentó en un 33% (ns), 49% (ns) y 67% ( $p < 0,01$ ) en el grupo de vehículo HFD en comparación con el grupo de control alimentado con pienso en los días 0, 10 y 15 respectivamente. El tratamiento con Ab14 no tuvo efecto el día 10, mientras que la metformina disminuyó la insulina plasmática en un 37% (ns). El tratamiento con Ab14 a 10, 30 o 100 mg/kg disminuyó la insulina plasmática en un 26, 16 o 18% (ns), respectivamente, después de 15 días de tratamiento, y la metformina disminuyó la insulina plasmática en un 11% (ns, figura 10).

Como se esperaba, el perfil del nivel de péptido C en plasma el día 15 fue similar al nivel de insulina en plasma, pero los efectos fueron más marcados y menos variables. El péptido C aumentó significativamente en un 67% en el grupo de vehículo HFD en comparación con el grupo de control alimentado con pienso. El tratamiento con Ab14 a 10, 30 o 100 mg/kg disminuyó el nivel de péptido C en un 30% ( $p < 0,05$ ), 23% (ns) y 29% ( $p < 0,05$ ), respectivamente, y la metformina disminuyó el péptido C en 13% (ns) (figura 11, panel inferior izquierdo).

El HOMA-IR, un índice de resistencia a la insulina, aumentó en el grupo de vehículo HFD en comparación con el grupo de control alimentado con pienso en un 36% en el día 0 (ns), en un 42% en el día 10 (ns) y en un 98% en el día 15 ( $p < 0,01$ ). En comparación con el vehículo HFD, Ab14 no tuvo ningún efecto después de 10 días de tratamiento, mientras que la metformina tuvo un efecto de disminución (ns) en un 36%. Después de 15 días de tratamiento, Ab14 a 10, 30 o 100 mg/kg disminuyó el HOMA-IR en un 33% (ns), 17% (ns) y 38% ( $p < 0,05$ ), respectivamente, y la metformina tendió a disminuir el HOMA-IR en un 18% (ns, figura 12).

Pinzamiento hiperinsulinémico. La figura 13 muestra la tasa de infusión de glucosa (GIR) a lo largo del tiempo durante el pinzamiento hiperinsulinémico de 2 etapas. Durante la primera etapa (5 mU/kg/min de insulina), la producción de glucosa hepática (HGP) se inhibió de forma incompleta y las tasas de infusión de glucosa (GIR) fueron más bajas que durante la segunda etapa (15 mU/kg/min de insulina) cuando la producción de glucosa hepática fue inhibida.

5 El GIR para el grupo de control alimentado con pienso fue más alto que el grupo de vehículo HFD durante ambas etapas del pinzamiento y confirmó que las ratas HFD tenían un fenotipo resistente a la insulina después de 8-9 semanas de dieta. La metformina no tuvo ningún efecto sobre el GIR durante la primera etapa de pinzamiento, mientras que la meseta del GIR fue ligeramente mayor (ns) en los grupos tratados con Ab14. En todos los grupos tratados se observaron mesetas de GIR más altas que el grupo de vehículo HFD durante la segunda etapa de pinzamiento, con  
10 diferencias significativas observadas para metformina y Ab14 a 30 o 100 mg/kg (figura 13). La significancia estadística se evaluó usando un ANOVA de dos vías con una prueba de Bonferroni post-hoc frente a HFD. Durante la primera etapa de pinzamiento, el GIR fue significativamente diferente solo para el control de pienso normal, las ratas tratadas con vehículo a los 50 y 60 minutos ( $p<0,01$  y  $p<0,05$  respectivamente). Durante la segunda etapa de pinzamiento, el GIR fue significativamente diferente para las ratas HFD tratadas con 30 mg/kg de Ab14 a los 160-210 minutos ( $p<0,05$   
15 a los 160 minutos y  $p<0,01$  a los 170-210 minutos), para las ratas HFD tratadas con 100 mg/kg de Ab14 a los 170-210 minutos ( $p<0,01$  a los 190 minutos y  $p<0,05$  a los 170-180 y 200-210 minutos), y para las ratas HFD tratados con metformina a los 170-210 minutos ( $p<0,01$  a los 180 y 190 minutos, y  $p<0,05$  a los 170 y 200-210 minutos).

Se calcularon las medias de GIR para cada meseta (figura 14). El GIR disminuyó significativamente en el grupo de vehículo HFD en comparación con el grupo de control alimentado con pienso en un 32% ( $p<0,05$ ) y un 17% ( $p<0,01$ )  
20 durante la primera y la segunda etapa, respectivamente. El Ab14 a 10, 30 o 100 mg/kg aumentó el GIR (ns) durante la primera etapa (en un 26, 37 y 29% respectivamente), y la metformina también tuvo un efecto de aumento (ns) en un 11%. Durante la segunda etapa, todos los tratamientos aumentaron la GIR en comparación con el grupo del vehículo HFD: Ab14 10, 30 o 100 mg/kg en un 19% (ns), 36% ( $p<0,01$ ) y 28% ( $p<0,05$ ). respectivamente, y metformina en un 27% ( $p<0,05$ ).

25 Los promedios de glucosa en sangre durante las dos etapas del pinzamiento correspondieron a un estado euglicémico como se esperaba. Aunque hubo una diferencia significativa entre el grupo de control alimentado con pienso y el grupo de vehículo HFD durante la primera etapa de pinzamiento, la glucemia permaneció en un intervalo normal y el estado biológico fue el mismo en ambos grupos (figura 14).

30 La insulina plasmática se midió durante el procedimiento de pinzamiento. Como era de esperar, el nivel de insulina fue similar entre todos los grupos al final de las dos etapas de pinzamiento. Durante la primera etapa de pinzamiento, la concentración de insulina fue de aproximadamente 140  $\mu\text{U/mL}$  y estuvo en un nivel fisiológico esperado durante las condiciones de alimentación. La concentración de insulina después de la segunda etapa de pinzamiento fue de aproximadamente 490  $\mu\text{U/mL}$ , que era un nivel farmacológico (figura 11, panel superior).

35 El péptido C también se midió durante el procedimiento de pinzamiento (figura 11, panel inferior derecho). Durante las condiciones euglicémicas, la secreción de insulina por parte de las células beta fue inhibido y, por lo tanto, los niveles de péptido C en plasma eran bajos y no interpretables.

Se infundió  $^3\text{H}$ -glucosa con insulina durante el procedimiento de pinzamiento en todos los grupos HFD (no en el grupo de control alimentado con pienso). A continuación, se calcularon los flujos de glucosa corporal. Durante la primera etapa de pinzamiento, el recambio de glucosa (GTO) fue similar en todos los grupos, excepto que el Ab14 a 30 mg/kg tendió a  
40 aumentar el GTO en comparación con el grupo del vehículo HFD (17%, ns). La glucólisis y la síntesis de glucógeno tendieron a aumentar, 15 y 16%, respectivamente (ns, figura 15), después del tratamiento con Ab14 a 30 mg/kg.

Durante la segunda etapa de pinzamiento, el GTO, la glucólisis y la síntesis de glucógeno fueron similares en todos los grupos tratados, observándose un ligero aumento de la síntesis de glucógeno en el grupo tratado con 30 mg/kg de Ab14 en comparación con el grupo con vehículo HFD (en un 10%, ns). El Ab14 a 30 mg/kg ( $p<0,05$ ) y 100 mg/kg (ns)  
45 inhibió completamente la HGP, al igual que la metformina (ns), y el tratamiento con Ab14 a 10 mg/kg disminuyó la HGP en un 78% (ns, figura 16).

Conclusión. El tratamiento con Ab14 disminuyó el HOMA-IR al disminuir la glucosa en sangre en ayunas, así como los niveles de insulina en plasma en el modelo de rata HFD. Además, Ab14 mejoró notablemente la sensibilidad a la insulina del hígado, mientras que no se observó claramente un efecto sobre la sensibilidad a la insulina periférica corporal. Como era de esperar, el tratamiento con metformina también mejoró la sensibilidad a la insulina del hígado.  
50

### Ejemplo 3 - Ejemplo de referencia

Este ejemplo evalúa el efecto de Ab14 sobre el metabolismo de la glucosa y sobre el control glucémico en un modelo de rata con diabetes, la rata Zucker diabética grasa (ZDF). Los efectos de la administración crónica de Ab14 sobre el control de la glucosa se evaluaron en ratas ZDF que progresaban desde un estado prediabético (hiperinsulinémico, normoglucémico) a un estado diabético sintomático (hipoinsulinémico, hiperglucémico). Estos animales desarrollan prediabetes, caracterizada por una hiperinsulinemia marcada para compensar el desarrollo de resistencia a la insulina, pero con poca o ninguna hiperglucemia, a las siete semanas de edad. Esto progresa rápidamente a diabetes sintomática, caracterizada por hipoinsulinemia, como resultado del fallo de las células beta pancreáticas, e  
55

hiperglucemia marcada a las 10-12 semanas de edad. El anticuerpo usado en este ejemplo constaba de cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas de SEQ ID NO:132 y 134.

#### Métodos

5 Se alojaron 81 ratas ZDF fa/fa (Charles River Laboratories, Francia) y 10 ratas magras ZDF +/- (controles) en jaulas ventiladas y enriquecidas en grupos de 1-2 animales en un ciclo de luz normal de 12 horas (a las 08:00 pm luces apagadas),  $22 \pm 2$  °C y  $50 \pm 10\%$  de humedad relativa. Las ratas tenían 7 semanas de edad en el momento de la recepción y se aclimataron durante una semana antes del comienzo del estudio. Las ratas fueron alimentadas con la dieta convencional para ratas ZDF (Purina 5008, Charles River) y se les proporcionó agua del grifo *ad libitum*. Todos los animales fueron controlados al menos una vez al día para detectar cualquier signo de mala salud, reacciones adversas al tratamiento o morbilidad durante todo el estudio.

Las ratas macho ZDF fa/fa de ocho semanas de edad eran hiperinsulinémicas y levemente diabéticas. Debido a la variabilidad de los niveles de glucosa e insulina en sangre en este estado, las ratas ZDF se seleccionaron según su HOMA-IR.

15 Para los grupos tratados con AB14, el anticuerpo se administró una vez por semana a través de la vena caudal (i.v., 5 ml/kg) los días 1, 8, 15 y 22 en dos dosis diferentes de 20 mg/kg/semana (grupos 3 y 7) o 60 mg/kg/semana (grupos 4 y 8). Todos los demás grupos se trataron una vez por semana con el vehículo 1 (i.v., 5 ml/kg). Los tratamientos intravenosos se realizaron por la mañana los días 1, 8, 15 y 22 bajo anestesia con isoflurano. El volumen de administración se adaptó individualmente según el peso corporal más reciente.

20 La metformina (Met) y la pioglitazona (PIO) se administraron una vez al día durante 28 días, por vía oral (p.o., 5 ml/kg) entre las 8:00 h y las 10:00 h, excepto que el día de la OGTT o después de los tratamientos intravenosos, algunos tratamientos orales se completaron después de las 10:00 h. Los grupos 5, 7 y 8 recibieron tratamiento con metformina 200 mg/kg/día y el grupo 6 con pioglitazona 10 mg/kg/día. Todos los demás grupos se trataron diariamente con el vehículo 2 (p.o., 5 ml/kg) durante 28 días. Se utilizó el peso corporal más reciente para calcular el volumen medio de administración en cada grupo.

25 Los grupos de prueba se resumen en la siguiente tabla. Met: metformina.

Grupos	n	Tratamiento	Dosis	Vía	Frecuencia
Grupo 1 (Ratas Zucker magras)	10	Vehículo	-	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		Vehículo	-	p.o.	A diario
Grupo 2 (ratas ZDF)	10	Vehículo	-	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		Vehículo	-	p.o.	A diario
Grupo 3 (ratas ZDF)	10	AB14	20 mg/kg/semana	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		Vehículo	-	p.o.	A diario
Grupo 4 (ratas ZDF)	10	AB14	60 mg/kg/semana -	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		Vehículo		p.o.	A diario
Grupo 5 (ratas ZDF)	10	Vehículo	-	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		Met	200 mg/kg/día	p.o.	A diario
Grupo 6 (ratas ZDF)	10	Vehículo	-	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		PIO	10 mg/kg/día	p.o.	A diario
Grupo 7 (ratas ZDF)	10	AB14	20 mg/kg/semana	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		Met	200 mg/kg/día	p.o.	A diario
Grupo 8 (ratas ZDF)	10	AB14	60 mg/kg/semana	i.v.	Día 1, 8, 15, 22
		Met	200 mg/kg/día	p.o.	A diario

30 Después de un período de aclimatación de 1 semana, se pesaron todas las ratas y se mantuvieron en ayunas durante 6 horas (desde ~8:00 am hasta ~2:00 pm). A las ~02:00 pm, se recogió sangre (~150 µL, EDTA) de la punta de la cola. Se midieron la glucosa en sangre (glucómetro) y la insulina plasmática (ELISA), y se calculó el HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina). Las 11 ratas ZDF fa/fa que presentaban valores extremos de HOMA-IR se excluyeron del estudio, pero se mantuvieron alojadas durante 28 días para la recolección de plasma al final del estudio. Luego, las 70 ratas restantes se asignaron aleatoriamente a 7 grupos de tratamiento según su HOMA-IR y su peso corporal. Todas las ratas magras se mantuvieron en el grupo 1 y se trataron solo con vehículo.

El peso corporal se midió dos veces por semana durante las 4 semanas de tratamiento.

El consumo de alimentos se midió justo antes del procedimiento de selección y luego dos veces por semana durante 24 h durante las primeras tres semanas de tratamiento. El consumo de alimentos se midió una vez por semana durante la semana de OGTT (semana 4).

5 Se realizó un ayuno (6 horas el día 0 desde 8:00 am hasta 02:00 pm, y durante la noche los días 12, 19 y 26 desde ~6:00 pm hasta ~8:00 am) antes de cada extracción de sangre. La sangre se recolectó a las ~2:00 pm, desde la punta de la cola, el día 0 (antes de la selección, 150 µL, EDTA potasio) y a las ~8:00 am antes de la dosificación en los días 12 (110 µL, EDTA potasio), 19 (150 µL, EDTA potasio) y 26, (110 µL, EDTA potasio).

10 La glucosa en sangre en ayunas (glucómetros) se midió los días 0, 12, 19 y 26. La insulina plasmática en ayunas, el péptido-C (método ELISA), los ácidos grasos libres, los triglicéridos, el colesterol total (método colorimétrico) y el colesterol HDL (precipitación con fosfatungstato, método colorimétrico) se midieron el día 0 y antes de la dosificación los días 12, 19 y 26. El colesterol no HDL se calculó como colesterol total - colesterol HDL. La fructosamina se midió los días 0, 19 y 28. La HbA1c (DCA 2000) se midió los días 0 y 28.

15 La prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se realizó de la siguiente manera. El día 25, las ratas estuvieron en ayunas a las ~6:00 pm y se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral al día siguiente (el día 26). A las ~8:00 am (T-60) se realizó una extracción de sangre (110 µL, EDTA) para las mediciones de los parámetros bioquímicos. Una hora después (~9:00 am), se administró un bolo oral de glucosa (1,5 g/kg) (T0). La glucosa en sangre se midió (glucómetro o método colorimétrico en caso de glucemia alta) en T-60, T0, T15, T30, T60, T90, T120 y T180 minutos. El área bajo la curva (AUC) se calculó en función de los valores de glucosa en sangre medidos en T0. Se midieron la insulina plasmática y el péptido C (método ELISA) en T-60, T15 (~40 µL de sangre, EDTA) y T30 minutos (~40 µL de sangre, EDTA).

20 Después de 2 horas de restricción alimentaria (de 8:00 am a 10:00 am), 80 ratas del estudio fueron anestesiadas el día 28 con isoflurano. Se recogió sangre (aproximadamente 3000 µL de la vena abdominal, en K2-EDTA) para la determinación de las concentraciones plasmáticas de AB14. El plasma (3 partes alícuotas de ~200 µL) se mantuvo a -80 °C hasta la prueba. A continuación, se extirpó el tejido del páncreas. Las ratas se sacrificaron mediante incisión de la vena abdominal y la aorta.

Cada páncreas se dividió en 2 partes (corte longitudinal). Una pieza fue fijada en disolución de formol al 10% para el procesamiento histopatológico. El otro trozo de páncreas se congeló instantáneamente y se mantuvo a -80 °C para la determinación de los niveles de insulina y proinsulina.

30 Las 11 ratas ZDF fa/fa excluidas del estudio se sacrificaron después de 28 días de alojamiento. Fueron anestesiadas con isoflurano. Se recogió sangre de la vena abdominal (volumen máximo en EDTA potasio). Las muestras de plasma (2 partes alícuotas de 1 ml cada una) se congelaron para realizar más pruebas. Las ratas se sacrificaron mediante incisión de la vena abdominal y la aorta.

Cada muestra de páncreas se homogeneizó en un tampón ácido y se midió el contenido de insulina y proinsulina mediante kits ELISA en los siguientes grupos:

35 Grupo 1: ratas magras + vehículos (n=10)

Grupo 2: ratas ZDF + vehículos (n=10)

Grupo 4: ratas ZDF + AB14 60 mg/kg/semana (n=10)

Grupo 5: ratas ZDF + metformina 200 mg/kg/día (n=10)

Grupo 8: ratas ZDF + AB14 60 mg/kg/semana + metformina 200 mg/kg/día (n=10)

40 Cada muestra de páncreas se fijó en formol al 4% durante un máximo de 24-48 horas; el volumen de formol fue de 5 a 10 veces mayor que el volumen de la muestra para asegurar una fijación adecuada. Después de 48 h, las muestras se colocaron en etanol al 70%. A continuación, las muestras se incluyeron en parafina para el proceso histológico en los siguientes grupos:

Grupo 1: ratas magras + vehículos (n=10)

45 Grupo 2: ratas ZDF + vehículos (n=10)

Grupo 4: ratas ZDF + AB14 60 mg/kg/semana (n=10)

Grupo 5: ratas ZDF + metformina 200 mg/kg/día (n=10)

Grupo 8: ratas ZDF + AB14 60 mg/kg/semana + metformina 200 mg/kg/día (n=10)

50 Después de delinear los islotes de Langerhans, se cuantificó la superficie y la intensidad del marcaje de insulina mediante análisis de imágenes de las áreas marcadas (marrón) y no marcadas (azul).

Las medias de las ratas ZDF con vehículo y las ratas magras se compararon usando una prueba de Student cuando la prueba de Fisher no mostró diferencias significativas en las varianzas. En caso contrario, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

- 5 Las medias de las ratas ZDF tratadas se compararon con las ratas ZDF con vehículo utilizando una ANOVA de una vía + prueba de Dunnett post-hoc. Si la prueba de Bartlett mostró diferencias significativas en las varianzas, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis + prueba de Dunn post-hoc.

Las medias de 20 mg/kg de AB14 solo se compararon con 200 mg/kg de metformina sola o en combinación con 20 mg/kg de AB14 mediante una ANOVA de una vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc.

- 10 Las medias de 60 mg/kg de AB14 solo se compararon con 200 mg/kg de metformina sola o en combinación con 60 mg/kg de AB14 mediante una ANOVA de una vía + prueba de Newman-Keuls post-hoc.

Las curvas se analizaron usando un ANOVA de 2 vías + prueba de Bonferroni post-hoc.

Las ratas se excluyeron del análisis si presentaban valores atípicos en todos o casi todos los parámetros. Esto resultó en la exclusión de cuatro ratas, cada una de un grupo diferente.

### Resultados

- 15 Como se esperaba en ratas ZDF de 8 semanas de edad, HOMA-IR aumentó fuertemente en comparación con ratas magras (aproximadamente 111 frente a 3,5, figura 18A). Las ratas ZDF eran levemente hiperglucémicas (aproximadamente 180 frente a 113 mg/dl, figura 18B) e hiperinsulinémicas (aproximadamente 250 frente a 12,6  $\mu$ U/ml, figura 18C). El peso corporal aumentó ligeramente en ratas ZDF (figura 18D).

- 20 En comparación con las ratas magras, los pesos corporales de las ratas ZDF permanecieron más altos durante todo el período de tratamiento (figura 19A), mientras que la ganancia de peso corporal fue similar entre las ratas magras y las ZDF (figura 19B).

- 25 La pioglitazona aumentó significativamente el peso corporal en comparación con las ratas con vehículo ZDF, a partir de los 8 días de tratamiento, y la ganancia de peso corporal fue 3 veces mayor al final del tratamiento (figura 19A y B). Todos los demás tratamientos farmacológicos no tuvieron un efecto significativo sobre el peso corporal en comparación con las ratas ZDF con vehículo. La combinación de 60 mg/kg de AB14 + 200 mg/kg de metformina aumentó significativamente la ganancia de peso corporal a partir de los 22 días de tratamiento (figura 19B).

- 30 La ingesta de alimentos aumentó aproximadamente 2 veces en las ratas ZDF con vehículo en comparación con las ratas magras (significativo el día 13). Las ratas tratadas con pioglitazona mostraron una tendencia a un mayor consumo de alimentos en comparación con las ratas con vehículo ZDF (significativo los días 15, 20 y 22, figura 20A). La ingesta de alimentos acumulada aumentó en un 94% en el grupo de vehículo ZDF en comparación con el grupo magro ( $p < 0,01$ ), y en un 14% en el grupo de pioglitazona en comparación con el grupo de vehículo ZDF (NS, figura 20B). Otros tratamientos no tuvieron efecto sobre la ingesta de alimentos en comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo.

- 35 La glucosa en sangre en ayunas permaneció en un intervalo normal durante los 26 días de tratamiento en ratas magras, después de 6 horas o de una noche de ayuno (figura 21A). Esto se correlacionó con los niveles normales de insulina (figura 21B). En ratas con vehículo ZDF, la glucosa en sangre en ayunas durante la noche alcanzó  $362 \pm 32$  mg/dl el día 12 (alrededor de 10 semanas de edad) y permaneció significativamente más alta que las ratas magras hasta el final del tratamiento (figura 21A). Esto se correlacionó con la disminución de los niveles de insulina en plasma ( $49,2 \pm 6,7$ ,  $41,2 \pm 4,8$  y  $36,6 \pm 2,7$   $\mu$ U/mL -  $p < 0,001$  frente a ratas magras, figura 21B) y con la disminución de los niveles de péptido C en plasma ( $2813 \pm 249$ ,  $2472 \pm 195$ ,  $2156 \pm 165$  pM -  $p < 0,001$  frente a ratas magras (figura 21D) medidas los días 12, 19 y 26. La evolución del HOMA-IR en ratas ZDF magras y con vehículo reflejó el cambio en la glucosa en sangre y niveles de insulina en plasma (figura 21C).

- 45 La pioglitazona redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre en ayunas durante la noche hasta un nivel normal a partir de los 12 días de tratamiento ( $p < 0,001$ , figura 21A). Con ambas dosis, AB14 disminuyó en aproximadamente un 15% la glucosa en sangre después de 12, 19 o 26 días de tratamiento (n.s., figura 21A). En comparación con AB14, la metformina 200 mg/kg tuvo un efecto similar el día 12, pero este efecto no se observó en los días 19 y 26. En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, la combinación de AB14 20 mg/kg + metformina redujo ligeramente la glucosa en sangre el día 12 (12%, ns), y no mostró ningún efecto el día 19 y el día 26 (figura 21A). Por el contrario, la combinación de 60 mg/kg de AB14 con metformina redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre el día 12 (38%,  $p < 0,01$  frente a ratas ZDF tratadas con vehículo). Aunque no es estadísticamente significativa, la reducción de sangre todavía se observó el día 19 y 26 (22% y 27% respectivamente, figura 21A).

- 55 La pioglitazona no pareció tener un efecto protector sobre la secreción de insulina ya que no mostró ningún efecto sobre los niveles de insulina y péptido C en plasma en los días 12, 19 y 26 en comparación con las ratas ZDF con vehículo (figuras 21B y D). Por tanto, la reducción de los niveles de glucosa en sangre estuvo relacionada con el efecto sensibilizador a la insulina de la pioglitazona, que redujo el HOMA-IR en un 67%, 62% y 54%, en los días 12, 19 y 26, respectivamente, en comparación con las ratas ZDF con vehículo (figura 21C).

En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, AB14 20 mg/kg no cambió los niveles de insulina y péptido C en plasma, así como HOMA-IR en los días 12, 19 y 26 (figura 21B-D). Por otra parte, 60 mg/kg de AB14 aumentaron los niveles de insulina en plasma los días 12, 19 y 26 en un 74%, 21% y 19%, respectivamente (ns frente a ratas ZDF con vehículo, figura 21B).

- 5 El AB14 60 mg/kg aumentó los niveles de péptido C en plasma el día 12 en un 10% (ns) y no tuvo ningún efecto en los días 19 y 26 (figura 21D).

En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, la metformina aumentó los niveles de insulina en plasma los días 12, 19 y 26 en un 79%, 55% y 48%, respectivamente (ns, figura 21B). La metformina aumentó los niveles de péptido C en plasma los días 12, 19 y 26 en un 23%, 21% y 9% (ratas NS frente a ZDF tratadas con vehículo, figura 21D).

- 10 En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, la combinación de AB14 20 mg/kg + metformina aumentó los niveles de insulina en plasma en los días 12, 19 y 26 en 2 veces (NS, figura 21B). La combinación de 20 mg/kg de AB14 + metformina aumentó los niveles de péptido C en plasma los días 12, 19 y 26 en un 21%, 23% y 25%, respectivamente (NS, figura 21D).

- 15 En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, la combinación de AB14 60 mg/kg + metformina aumentó significativamente los niveles de insulina plasmática en los días 12, 19 y 26 por un factor de 2,5, 2,3 y 2,7 respectivamente. La combinación de AB14 60 mg/kg + metformina aumentó significativamente los niveles de péptido C en plasma desde el día 12 en un 45% (día 12), 48% (día 19) y 52% (día 26) ( $p < 0,05$  frente a ratas ZDF tratadas con vehículo, figura 21D).

- 20 En este modelo en el que la secreción de insulina se redujo con el tiempo, el aumento de HOMA-IR reflejaba una mejora de la secreción de insulina. Por tanto, se observó un aumento de HOMA-IR en metformina sola o en combinación con los grupos tratados con AB14, en comparación con los grupos con vehículo ZDF, y este aumento se mantuvo los días 12, 19 y 26 (figura 21C).

- 25 En comparación con las ratas magras, la fructosamina fue significativamente mayor (66%) en las ratas ZDF de 8 semanas de edad tratadas con vehículo ( $208 \pm 6$  frente a  $144 \pm 2$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ). Los niveles de fructosamina se mantuvieron en un intervalo similar en ratas magras durante el período de tratamiento, pero aumentaron en ratas con vehículo ZDF después de 19 días de tratamiento ( $253 \pm 5$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ) y 28 ( $234 \pm 6$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ) (figura 22). Como era de esperar, la pioglitazona redujo significativamente los niveles de fructosamina desde el día 19 (30% en el día 19 y 25% en el día 28,  $p < 0,001$ ). El AB14 20 y 60 mg/kg no tuvo efecto sobre los niveles de fructosamina. En comparación con las ratas tratadas con vehículo, la metformina mostró una tendencia hacia niveles más bajos de fructosamina solo en el día 19 (6%, ns). En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, la combinación de AB14 20 mg/kg + metformina mostró una tendencia no significativa hacia niveles más bajos de fructosamina en los días 19 y 28 en un 10% y un 8%, respectivamente. Asimismo, la combinación de AB14 60 mg/kg + metformina mostró una tendencia no significativa hacia niveles más bajos de fructosamina (9%) el día 28 (figura 22).

- 35 En comparación con las ratas magras, la HbA1c fue mayor en las ratas ZDF de 8 semanas de edad ( $4,3 \pm 0,1\%$  frente a  $3,1 \pm 0,04\%$ ), aunque estos valores se encontraban en un intervalo normal.

- 40 En ratas ZDF de 12 semanas de edad, la HbA1c alcanzó un valor patológico de  $8,8 \pm 0,2\%$  en el día 28 ( $p < 0,001$  ZDF frente a ratas magras, figura 23). En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, 20 y 60 mg/kg de AB14 no tuvieron efecto sobre los niveles de HbA1c después de 28 días de tratamiento. Después de 28 días de tratamiento, la pioglitazona y la metformina redujeron significativamente la HbA1c en un 44 y un 15%, respectivamente (figura 23). La combinación de metformina con AB14 20 mg/kg y con 60 mg/kg redujo significativamente la HbA1c en un 11 y un 19%, respectivamente (figura 23).

En comparación con ratas magras, los niveles de triglicéridos en plasma aumentaron fuertemente en ratas ZDF de 8 semanas de edad (aproximadamente 8 mM frente a aproximadamente 0,7 mM, figura 24A).

- 45 En comparación con el vehículo, la pioglitazona disminuyó fuertemente los niveles de triglicéridos en plasma a partir del día 12 de tratamiento. El AB14 20 mg/kg disminuyó levemente los niveles de triglicéridos en plasma los días 12 y 19 (en un 15% y 7%, respectivamente, ns) y no tuvo efecto el día 26. El AB14 60 mg/kg disminuyó levemente los niveles de triglicéridos en plasma los días 12, 19 y 26 en 14%, 9% y 12%, respectivamente (ns). La metformina aumentó los niveles de triglicéridos en plasma los días 12, 19 y 26 en un 26%, 40% y 49%, respectivamente (significativo a partir del día 19). La combinación de metformina + AB14 20 mg/kg mostró una tendencia hacia triglicéridos en plasma más altos en los días 19 y 26 (en un 13% y un 23%, respectivamente, ns) en comparación con el grupo del vehículo ZDF. La combinación de metformina + AB14 60 mg/kg mostró una tendencia hacia niveles más altos de triglicéridos en plasma los días 12, 19 y 26 (en un 9%, 48% y 43% respectivamente, significativo a partir del día 19, figura 24A).

- 55 Después de 6 horas de ayuno, los niveles de ácidos grasos libres en plasma fueron más altos en ratas ZDF de 8 semanas de edad que en ratas magras ( $\sim 0,85$  mM frente a  $\sim 0,59$  mM). Después de un ayuno nocturno (condiciones lipolíticas máximas), los niveles de ácidos grasos libres fueron similares ( $\sim 1,3$  mM) a las 10 y 11 semanas. A las 12 semanas de tratamiento, la capacidad lipolítica de las ratas ZDF disminuyó, como lo muestran los niveles más bajos



de ácidos grasos libres, en comparación con las ratas magras ( $1,05 \pm 0,06$  frente a  $1,38 \pm 0,03$  mM, figura 24B). En comparación con las ratas con vehículo ZDF, las ratas tratadas con pioglitazona mostraron niveles de ácidos grasos libres en plasma más bajos en un 35% en el día 12 ( $p < 0,001$ ), un 17% en el día 19 (ns) y un 30% en el día 26 ( $p < 0,05$ ). El AB14 20 y 60 mg/kg no tuvo efecto. La metformina aumentó los niveles de ácidos grasos libres en un 14%, 25% y 8% en los días 12, 19 y 26, pero no significativamente en comparación con las ratas ZDF del vehículo. El efecto de la metformina sola o en combinación con AB14 20 mg/kg fue similar. Por otro lado, cuando se combinó con AB14 60 mg/kg, la metformina mostró un efecto de aumento solo el día 19 en comparación con el grupo del vehículo ZDF (en un 20%, NS, figura 24B).

En comparación con ratas magras, los niveles de colesterol total y colesterol HDL en plasma fueron más altos en ratas ZDF de 8 semanas de edad y aumentaron gradualmente durante las 4 semanas siguientes (figura 25A-B, figura 26A-B). Los niveles de colesterol no HDL en plasma fueron similares en ratas magras y ZDF a las 8 semanas de edad, pero aumentaron con el tiempo en ratas ZDF frente a ratas magras a partir de las 10 semanas (figura 25C y figura 26C). Como hubo una diferencia significativa en el colesterol total y el colesterol HDL entre los grupos de ZDF en el día 0 (figura 25), los resultados se expresaron en valores relativos desde el día 0 (figura 26). Como se muestra en la figura 26A, la pioglitazona tendía a prevenir el aumento de los niveles de colesterol total en plasma con el tiempo. El AB14 20 mg/kg y la metformina no tuvieron efecto. El AB14 60 mg/kg aumentó el colesterol total en un 8%, 14% y 15% en los días 12, 19 y 26, respectivamente, en comparación con el grupo del vehículo ZDF. Cuando se combinó con metformina, el AB14 20 mg/kg aumentó el colesterol total en un 15% y 10% los días 12 y 26, respectivamente, mientras que el AB14 60 mg/kg aumentó el colesterol total en un 24%, 21% y 13% en los días 12, 19 y 26, respectivamente, en comparación con el grupo ZDF de vehículo. En comparación con el vehículo, la pioglitazona aumentó el colesterol HDL en plasma en un 38%, 17% y 19% en los días 12, 19 y 26, respectivamente. La metformina sola no tuvo efecto. El AB14 20 mg/kg y 60 mg/kg, solo o en combinación con metformina, aumentó los niveles en plasma de colesterol HDL entre un 11 y un 22% después de 12, 19 y 26 días de tratamiento. Los niveles de colesterol no HDL en plasma (figura 26C) fueron similares en todos los grupos de ZDF después de 12 días de tratamiento. En comparación con el vehículo, AB14 20 mg/kg, AB14 60 mg/kg, la metformina, sola o en combinación con AB14, no tuvo efecto sobre los niveles de colesterol no HDL. Solo la pioglitazona redujo significativamente los niveles en plasma de colesterol no HDL en un 49% y un 47% en el día 19 y el día 26, respectivamente.

Se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa a los 26 días de tratamiento. En comparación con las ratas magras tratadas con vehículo, se esperaba que los niveles de glucosa en sangre fueran más altos en las ratas ZDF tratadas con vehículo antes y después de la carga de glucosa (figura 27A). En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, solo las ratas ZDF tratadas con pioglitazona mostraron niveles de glucosa en sangre significativamente reducidos en todos los momentos. En comparación con el vehículo, la combinación de AB14 60 mg/kg y metformina tendió a reducir los niveles de glucosa en sangre en t-60 minutos (figura 27A), mientras que otros tratamientos farmacológicos no mostraron un efecto significativo. En comparación con las ratas magras, el área bajo la curva (AUC) de la glucosa en sangre aumentó significativamente 3,7 veces en las ratas ZDF tratadas con vehículo. En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, las ratas tratadas con pioglitazona mostraron una reducción significativa del 54% en el AUC de la glucosa en sangre. El AB14 20 mg/kg, el AB14 60 mg/kg y la metformina sola o en combinación con 20 mg/kg o 60 mg/kg AB14, mostraron una reducción no significativa en el AUC (7%, 11%, 6%, 7% y 17%, respectivamente). La combinación de AB14 60 mg/kg + metformina fue ligeramente más eficaz para reducir el AUC en comparación con AB14 o metformina sola (figura 27B).

Los niveles de insulina y péptido C en plasma se midieron a los 15 y 30 minutos después de la carga de glucosa. Los perfiles de concentración frente al tiempo fueron similares tanto para la insulina como para el péptido C. Los niveles de insulina y péptido C fueron similares entre los grupos tratados con vehículo, AB14 20 mg/kg y AB14 60 mg/kg, aumentaron ligeramente en los grupos tratados con metformina y pioglitazona, y aumentaron más de manera dependiente de la dosis en los grupos tratados con AB14 20 mg/kg y AB14 60 mg/kg combinados con metformina (figura 28A-B). La capacidad de secreción de insulina o péptido C en respuesta a la carga de glucosa se evaluó expresando los resultados en valores relativos calculados a partir de T-60 minutos. Como se esperaba, las ratas con vehículo ZDF habían perdido significativamente su capacidad para secretar insulina y péptido C en respuesta a la carga de glucosa en comparación con las ratas magras (figura 29A-B). En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, las ratas tratadas con pioglitazona aumentaron la secreción de insulina en un 20% ( $p < 0,05$ ) y un 5% en el momento T15 y T30, respectivamente. Todos los demás tratamientos no tuvieron efecto sobre la secreción de insulina en el momento T15. La metformina disminuyó la secreción de insulina en el momento T30 en un 26% ( $p < 0,01$ ). AB14 20 mg/kg solo no tuvo efecto en el momento T30 y mostró una tendencia a disminuir la secreción de insulina (en un 14%, ns) en combinación con metformina. El AB14 60 mg/kg solo o combinado con metformina mostró una tendencia a disminuir la secreción de insulina en un 19% y un 18%, respectivamente (figura 29A). En comparación con las ratas magras, la secreción de péptido C en respuesta a la carga de glucosa (figura 29B) se redujo significativamente en las ratas ZDF tratadas con vehículo en aproximadamente 40% en los momentos T15 y T30. En comparación con las ratas ZDF tratadas con vehículo, solo la pioglitazona aumentó significativamente la secreción de péptido C en el momento T15 y T30 en un 21% y un 22%, respectivamente.

Como se esperaba, los niveles de proinsulina pancreática (figura 30A) e insulina (figura 30B) fueron significativamente menores en ratas ZDF de 12 semanas de edad en comparación con ratas magras. El AB14 60 mg/kg y la metformina impidieron por completo las reducciones de proinsulina, y 60 mg/kg de AB14 combinados con metformina aumentaron significativamente los niveles de proinsulina ( $p < 0,05$  frente al vehículo) (figura 30A). El AB14 60 mg/kg aumentó

ligeramente los niveles de insulina pancreática, y metformina o AB14 60 mg/kg combinados con metformina aumentaron significativamente los niveles de insulina ( $p < 0,05$  frente al vehículo) (figura 30B). En comparación con las ratas magras, la proporción de proinsulina/insulina aumentó significativamente en las ratas ZDF, mientras que no se observó ningún cambio con los tratamientos farmacológicos (figura 30C).

- 5 No se indicaron evidencias de toxicidad en este estudio centrado en cambios microscópicos en el páncreas de ratas magras o ZDF tratadas con vehículo, AB14, metformina o una combinación de AB14/metformina.

Se notó una mayor incidencia y gravedad de islotes grandes/gigantes focales a multifocales, correspondientes a una hiperplasia de islotes, y fibrosis de islotes en ratas ZDF que recibieron control con vehículo (tabla 1 y tabla 2).

10 Tabla 1. Incidencia de observaciones histopatológicas Todos los grupos de tratamiento fueron ratas ZDF excepto cuando se indique lo contrario. Met.: metformina 200 mg/kg/día.

Observación	Gravedad	Solo vehículo (ratas ZDF magras)	Solo vehículo	Ab14 60 mg/kg/semana	Met.	Ab14 60 mg/kg/semana + Met.
Fibrosis de los islotes	0	6	-	-	-	-
	1	2	-	4	3	7
	2	2	2	3	7	1
	3	-	7	2	-	1
Cargado de pigmento marrón	0	4	-	-	-	-
	1	4	6	7	7	8
	2	2	3	2	3	1
	3	-	-	-	-	-
Infiltración de células mononucleares	0	4	-	-	-	-
	1	5	7	9	10	8
	2	1	2	-	-	1
	3	-	-	-	-	-
Vacuolización de células de islotes	0	10	-	-	1	1
	1	-	1	6	4	7
	2	-	8	3	5	1
	3	-	-	-	-	-
Necrosis unicelular de células de los islotes	0	9	3	5	7	3
	1	1	6	4	3	6
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Anisocitosis/anisocariosis de células de los islotes	0	10	1	5	2	1
	1	-	8	4	8	8
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Infiltración granulocítica de los islotes	0	8	6	5	6	7
	1	2	3	4	4	2
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Hemorragia de los islotes	0	8	7	7	8	7
	1	2	2	2	2	2
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Mitosis de las células de los islotes	0	9	6	7	5	8
	1	1	3	2	5	1
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-

Hemorragia intersticial	0	2	2	3	4	2
	1	7	5	4	6	5
	2	1	2	2	-	2
	3	-	-	-	-	-
Fibroplasia/fibrosis intersticial	0	5	5	8	9	8
	1	5	3	1	1	1
	2	-	1	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Arterias, hipertrofia medial/intima	0	10	6	6	9	7
	1	-	2	3	1	2
	2	-	1	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Hiperplasia del conducto pancreático	0	9	3	9	5	8
	1	1	6	-	5	1
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Vacuolización de células exocrinas	0	8	8	8	10	7
	1	2	1	1	-	2
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
Infiltración de granulocitos eosinofílicos	0	9	6	8	10	5
	1	1	3	1	-	3
	2	-	-	-	-	1
	3	-	-	-	-	-
Islotes grandes/gigantes	0	5	1	-	1	-
	1	5	2	4	1	1
	2	-	5	3	3	5
	3	-	1	2	5	3

Tabla 2. Análisis histopatológico: puntuaciones promedio grupales de descubrimientos elementales Todos los grupos de tratamiento fueron ratas ZDF excepto cuando se indique lo contrario. Met.: metformina 200 mg/kg/día.

Órgano	Descubrimientos	Solo vehículo (ratas magras ZDF)	Solo vehículo	Ab14 mg/kg/semana 60	Met.	Ab14 mg/kg/semana 60 + Met.
Tejido adiposo	Necrosis del tejido graso	0	0	0	0	0
Ganglio linfático	Macrófagos cargados de pigmento marrón	0	1	0	0	1
	Infiltración de granulocitos eosinofílicos	1	1	0,5	0,5	0
	Eritrofagocitosis - sinusoidal	1	1,5	1	0	1
	Linfoma sinusoidal rico en proteína rosa	0	0	0	0	0
	Hemorragia sinusoidal	1	0,5	0	0	1
	Mastocitos sinusoidales	0	0	0	0	0
Páncreas	Arterias, hipertrofia medial/intima	0	0	0	0	0
	Macrófagos cargados de pigmento marrón	1	1	1	1	1
	Infiltración de granulocitos eosinofílicos	0	0	0	0	0,5

Vacuolización de células exocrinas	0	0	0	0	0
Fibroplasia/fibrosis intersticial	0,5	0	0	0	0
Hemorragia intersticial	1	1	1	1	1
Anisocitosis/anisocariosis de células de los islotes	0	1	0,5	1	1
Mitosis de las células de los islotes	0	0	0	0,5	0
Necrosis unicelular de células de los islotes	0	1	0,5	0	1
Vacuolización de células de los islotes	0	2	1	1,5	1
Fibrosis de los islotes	0	3	2	2	1
Infiltración granulocítica de los islotes	0	0	0	0	0
hemorragia de los islotes	0	0	0	0	0
Islotes grandes/gigantes	0,5	2	1,5	2,5	2
Infiltración de células mononucleares	1	1	1	1	1
Hiperplasia del conducto pancreático	0	1	0	0,5	0

En comparación con las ratas magras, las ratas ZDF tratadas con vehículo tenían una ligera vacuolización de las células de los islotes y una mayor incidencia y gravedad de la fibrosis de los islotes. Hubo una tendencia constante hacia una disminución de la vacuolización y la gravedad de la fibrosis de los islotes con todos los tratamientos farmacológicos, AB14 60 mg/kg, metformina o metformina combinada con AB14. Estos efectos fueron más pronunciados cuando se combinaron AB14 y metformina.

Como era de esperar, la insulina pancreática medida por inmunohistoquímica mostró una reducción en el marcaje de insulina en ratas ZDF. Como se observa a partir de la medición del contenido de insulina (figura 30B), los tratamientos farmacológicos impidieron ligeramente esta reducción del marcaje de insulina con un mejor efecto cuando se combinaron AB14 y metformina (figura 31).

#### *Análisis*

A ratas ZDF de ocho semanas de edad que eran marcadamente resistentes a la insulina y gravemente hiperinsulinémicas, pero solo levemente hiperglucémicas, se les administró Ab14 por vía intravenosa en dosis de 0 mg/kg (vehículo), 20 mg/kg o 60 mg/kg una vez a la semana durante 4 semanas. Durante este período de tiempo, los controles tratados con vehículo progresaron a diabetes sintomática y estaban gravemente hipoinsulinémicos y marcadamente hiperglucémicos para el día 12 del estudio, en consonancia con un fallo completa de las células beta pancreáticas para las 10 semanas de edad. Esto se confirmó al final del estudio mediante la medición directa de los niveles de insulina pancreática y proinsulina, los cuales se redujeron sustancialmente, y mediante la evaluación inmunohistoquímica del marcaje de insulina pancreática, que también se redujo drásticamente. Además, el análisis histológico realizado al final del estudio también demostró una mayor incidencia y gravedad de la vacuolización de los islotes, la hiperplasia de los islotes (islote(s) grande(s)/gigante(s)) y la fibrosis de los islotes en estos animales, en consonancia con la patología diabética de los islotes pancreáticos.

Por el contrario, el aumento de la glucosa en sangre en ayunas en los controles tratados con vehículo en el día 12 del estudio fue prevenido parcialmente por ambas dosis de Ab14, y esta prevención parcial también se observó en los días 19 y 26 del estudio. Además, la dosis alta de Ab14 también evitó parcialmente la reducción de los niveles de insulina y péptido C en plasma observados en los controles tratados con vehículo el día 12 del estudio. Esta prevención parcial también se observó, pero en menor medida, en los días 19 y 26 del estudio, lo que indica un retraso modesto en la progresión de la enfermedad (fallo de las células beta pancreáticas) y sugiere una protección parcial de las células beta pancreáticas por parte del compuesto. En efecto, la dosis alta de Ab14 también evitó por completo la reducción de los niveles de proinsulina pancreática observada en los controles tratados con vehículo cuando se obtuvo tejido pancreático al final del estudio (día 28) y también evitó parcialmente la reducción de los niveles de insulina pancreática cuando se midió ya sea directamente o mediante análisis inmunohistoquímicos. Además, Ab14 disminuyó invariablemente la vacuolización de los islotes, la fibrosis de los islotes y la hiperplasia de los islotes observada en los animales tratados con vehículo en la evaluación histológica al final del estudio, lo que indica además un impacto favorable en la patología diabética de los islotes pancreáticos.

Como se demostró en el ejemplo 2, cuando se comparó con el grupo de control tratado con vehículo, Ab14 no tuvo efecto sobre el consumo de alimentos o el peso corporal, lo que indica que los efectos de Ab14 sobre los parámetros evaluados anteriormente no fueron el resultado de la restricción calórica o la pérdida de peso.

**Listado de secuencias**

<110> ALDER BIOPHARMACEUTICALS, INC.

<120> REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA MEDIANTE ANTICUERPOS ANTI-CGRP

<130> 43257.3013

5 <141> 03-07-2014

<150> 61/982.611

<151> 22-04-2014

<150> 61/842.745

<151> 03-07-2013

10 <160> 284

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 113

<212> PRT

15 <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

20 <210> 2

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 2

# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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
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
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
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



# ES 2 911 690 T3

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

5 <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

10 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 6

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser  
1 5

<210> 7

15 <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

20 <210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 8

25 Ser Tyr Tyr Met Gln  
1 5

# ES 2 911 690 T3

<210> 9  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus

5 <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  
 10 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 10  
 Gly Asp Ile  
 1

<210> 11  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 15 <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  
 25 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 12

# ES 2 911 690 T3

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

- 5 <210> 13  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
 <400> 13

# ES 2 911 690 T3

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

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 14

# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 16

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser  
1 5

<210> 17

15 <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  
 5 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 18  
 Ser Tyr Tyr Met Gln  
 1 5  
 <210> 19  
 <211> 16  
 10 <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  
 15 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 20  
 Gly Asp Ile  
 1  
 20 <210> 21  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 25 <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  
 30 <210> 22  
 <211> 219

# ES 2 911 690 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

5 <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

10 <210> 23  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
15 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético



# ES 2 911 690 T3

<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

- 5 <210> 24  
<211> 441  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

- <220>  
10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 24

# ES 2 911 690 T3

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		

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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  
  
 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  
 10 1 5 10  
  
 <210> 28  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
  
 15 <400> 28  
 Ser Tyr Tyr Met Gln  
 1 5  
  
 <210> 29  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 20 <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  
 25 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
  
 <400> 30  
 Gly Asp Ile  
 1  
  
 <210> 31  
 30 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
  
 35 <400> 31

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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  
 5 <400> 35  
 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala  
 1 5 10  
 <210> 36  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 10 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 36  
 Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 37  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 15 <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  
 20 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 38  
 Gly Tyr Tyr Met Asn  
 1 5  
 25 <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  
 30 1 5 10 15  
 <210> 40  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
 35 <400> 40  
 Gly Asp Ile  
 1  
 <210> 41  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
 <400> 41

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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
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
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

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 43

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 46

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser  
1 5

<210> 47

15 <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

20 <210> 48

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 48

25 Gly Tyr Tyr Met Asn

1

5

<210> 49

<211> 15

30 <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  
 5 1  
  
 <210> 51  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 10 <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  
  
 15 <210> 52  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
  
 20 <400> 52

# ES 2 911 690 T3

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



# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 56

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser  
1 5

<210> 57

<211> 13

15 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 57

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val  
1 5 10

20 <210> 58

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 58

Gly Tyr Tyr Met Asn  
 1 5  
 <210> 59  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 5 <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  
 10 <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  
 20 <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  
 25 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
 30 <400> 62

# ES 2 911 690 T3

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

5 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

10 <400> 63

# ES 2 911 690 T3

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

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 64

# ES 2 911 690 T3

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	

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 66

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1

5

<210> 67

15 <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  
  
 5 <210> 68  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
  
 <400> 68  
 Asn His Tyr Met Gln  
 1 5  
  
 10 <210> 69  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
  
 15 <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  
 20 <213> Oryctolagus cuniculus  
  
 <400> 70  
 Gly Asp Ile  
 1  
  
 <210> 71  
 <211> 113  
 25 <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  
 30 1 5 10 15

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
100 105 110

<210> 74

<211> 441

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

# ES 2 911 690 T3

<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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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  
  
 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  
 10 1 5 10  
  
 <210> 78  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
  
 15 <400> 78  
 Asn His Tyr Met Gln  
 1 5  
  
 <210> 79  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 20 <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  
 25 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
  
 <400> 80  
 Gly Asp Ile  
 1  
  
 <210> 81  
 30 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
  
 35 <400> 81

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10



# ES 2 911 690 T3

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  
5 <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

# ES 2 911 690 T3

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

ES 2 911 690 T3

	385						390														395									400
	Lys	Leu	Thr	Val	Asp 405	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 410	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser														
	Cys	Ser	Val	Met 420	His	Glu	Ala	Leu	His 425	Asn	His	Tyr	Thr	Gln 430	Lys	Ser														
	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																							
	<210>	85																												
	<211>	13																												
	<212>	PRT																												
5	<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																												
10	<212>	PRT																												
	<213>	Oryctolagus cuniculus																												
	<400>	86																												
	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser																							
	1				5																									
	<210>	87																												
	<211>	13																												
15	<212>	PRT																												
	<213>	Oryctolagus cuniculus																												
	<400>	87																												
	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	Arg	Gly	Asp	Cys	Phe	Val																	
	1				5						10																			
20	<210>	88																												
	<211>	5																												
	<212>	PRT																												
	<213>	Oryctolagus cunic																												

<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

5 <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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 93

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

ES 2 911 690 T3

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						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	

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 96

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser  
1 5

<210> 97

15 <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

20 <210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 98

25 Ser Tyr Tyr Met Gln  
1 5

<210> 99

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

30 <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  
 5 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 100  
 Gly Asp Ile  
 1

<210> 101  
 <211> 113  
 10 <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

15

**Arg**

<210> 102  
 <211> 219  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 102

# ES 2 911 690 T3

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

- 5 <210> 103  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial  
  
<220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
  
10 <400> 103

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 106

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser  
1 5

<210> 107

15 <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

20 <210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 108  
 Asn Tyr Tyr Met Gln  
 1 5

<210> 109  
 <211> 16  
 5 <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

10 <210> 110  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 110  
 Gly Asp Ile  
 1

15 <210> 111  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

20 <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

25 <210> 112  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 112

# ES 2 911 690 T3

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

- 5 <210> 113  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
 <400> 113

# ES 2 911 690 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 114



# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <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  
 5 <400> 117  
 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val  
 1 5 10  
 <210> 118  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 10 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 118  
 Asn Tyr Tyr Met Gln  
 1 5  
 <210> 119  
 <211> 16  
 15 <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  
 20 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 120  
 Gly Asp Ile  
 1  
 25 <210> 121  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 30 <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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 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

15 <211> 441

# ES 2 911 690 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

5 <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

# ES 2 911 690 T3

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  
 5 <400> 126  
 Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser  
 1 5  
 <210> 127  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 10 <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  
 15 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 128  
 Ser Asn Ala Met Trp  
 1 5  
 <210> 129  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 20 <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  
 25 <210> 130  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <400> 130  
 Asp Leu Asp Leu  
 30 1  
 <210> 131  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético  
 <400> 131



# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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 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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 133

10 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10

# ES 2 911 690 T3

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

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

10 <211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 136

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

15 <210> 137

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 137

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val

20 1 5 10

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

25 <400> 138

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 139

<211> 16

<212> PRT

30 <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

35 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 140  
Gly Asp Ile  
1

<210> 141  
<211> 339  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 141  
caagtgcctga cccagactgc atccccctg 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 tgggtgattgt 300  
10 tttgttttctg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaactg 339

<210> 142  
<211> 660  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

15 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 142  
caagtgcctga cccagactgc atccccctg 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 tgggtgattgt 300  
tttgttttctg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaactg cggtggctgc accatctgtc 360  
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420  
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480  
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540  
agcagcacc ctagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600  
20 gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 143  
<211> 327  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

25 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 143

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct 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  
 ccaggcacc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 144

<211> 1320

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 144

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct 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  
 ccaggcacc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg 360  
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgccc tgggctgcct ggtcaaggac 420  
 tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480  
 accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540  
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac 600  
 accaaggtgg acaagagagt tgagcccaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660  
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720  
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840  
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaagccctc 960  
 ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020  
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080  
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140  
 aacaactaca agaccacgcc tcccgctgtg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 145

<211> 39

<212> ADN

15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 145

	caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39
	<210> 146	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 146	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 147	
	<211> 39	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 147	
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgtttgtt	39
	<210> 148	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 148	
	agctactaca tgcaa	15
20	<210> 149	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 149	
25	gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggg	48
	<210> 150	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 150	
	ggggacatc	9
	<210> 151	
	<211> 339	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 151	
	caagtgctga ccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttccctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
40	<210> 152	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	



<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 152

caagtgcctga	cccagtcctcc	atcctccctg	tctgcatctg	taggagacag	agtcaccatc	60
aattgccagg	ccagtcagag	tgtttatgat	aacaactacc	tagcctggta	tcagcagaaa	120
ccagggaag	ttcctaagca	actgatctat	tctacatcca	ctctggcatc	tgggggtcca	180
tctcgtttca	gtggcagtg	atctgggaca	gatttcactc	tcaccatcag	cagcctgcag	240
cctgaagatg	ttgcaactta	ttactgtcta	ggcagttatg	attgtagtag	tgggtgattgt	300
tttgttttgc	gcggaggaac	caaggtggaa	atcaaagcta	cgggtggctgc	accatctgtc	360
ttcatcttcc	cgccatctga	tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	tgtgtgcctg	420
ctgaataact	tctatcccag	agaggccaaa	gtacagtggg	aggtggataa	cgccctccaa	480
tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgcctgcgaa	600
5 gtcacccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgttag	660

<210> 153

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10 <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	ggctcgagtc	attggtatca	atgataaacac	atactacgcg	180
agctgggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	gggtgtatctt	240
caaatagaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtgctag	aggggacatc	300
tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agc			333

<210> 154

15 <211> 1326

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

20 <400> 154

# ES 2 911 690 T3

	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgg	180
	agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcccca ccaagggccc atcggctctc	360
	cccctggcac cctcctcaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	ccaaggaaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	cagggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggcttcta tcccagcag atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcagtctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aatga	1326
5	<210> 155 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 155 caggccagtc agagtgtta tgataacaac tacctagcc	39
10	<210> 156 <211> 21 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
15	<400> 156 tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 157 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
20	<400> 157 ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgtttgtt	39

# ES 2 911 690 T3

	<210> 158	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
5	<400> 158 agctactaca tgcaa	15
	<210> 159	
	<211> 48	
	<212> ADN	
10	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 159 gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 160	
	<211> 9	
15	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 160 ggggacatc	9
	<210> 161	
20	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
25	<400> 161 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtattgt tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	60 120 180 240 300 339
	<210> 162	
	<211> 660	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 162 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtattgt tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc	60 120 180 240 300 360
35		

# ES 2 911 690 T3

	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
	gtcaccatc agggcctgag ctgcccgc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210> 163	
	<211> 333	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 163	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgag	180
	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
10	<210> 164	
	<211> 1326	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
15	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 164	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgag	180
	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggcc atcggctctc	360
	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600

# ES 2 911 690 T3

	agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aatga	1326
	<210> 165	
	<211> 39	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 165	
	caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39
	<210> 166	
	<211> 21	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 166	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 167	
15	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 167	
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgtttgtt	39
20	<210> 168	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 168	
25	agctactaca tgcaa	15
	<210> 169	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 169	
	gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 170	
	<211> 9	
	<212> ADN	
35	<213> Oryctolagus cuniculus	

	<400> 170 ggggacatc	9
5	<210> 171 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
10	<400> 171 caagtgcctga cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60 aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120 ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcattca ctctggcgctc tgggggtccca 180 tcgcggttca gcggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240 tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300 tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339	
15	<210> 172 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
20	<400> 172 caagtgcctga cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60 aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120 ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcattca ctctggcgctc tgggggtccca 180 tcgcggttca gcggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240 tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300 tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540 agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600 gtcacccatc agggcctgag ctgcccgcgc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660	
25	<210> 173 <211> 327 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 173	

# ES 2 911 690 T3

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60  
 tggtccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120  
 gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180  
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacgggtga tctgaaaatg 240  
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300  
 ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 174

<211> 1320

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 174

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60  
 tggtccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120  
 gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180  
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacgggtga tctgaaaatg 240  
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300  
 ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgc tccaccaagg gccatcgggt cttccccctg 360  
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420  
 tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480  
 accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540  
 ccctccagca gcttggggc ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac 600  
 accaaggtgg acaagagagt tgagcccaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660  
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 720  
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840  
 aaaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga 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 agaccagcc 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

15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 175

	caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc	39
	<210> 176	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 176	
	gatgcatcca ctctggcgtc t	21
	<210> 177	
	<211> 39	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 177	
	ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgtttgtt	39
	<210> 178	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 178	
	ggctactaca tgaac	15
20	<210> 179	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 179	
25	gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggg	48
	<210> 180	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 180	
	ggggacatc	9
	<210> 181	
	<211> 339	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 181	
	caagtgtctga ccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttccctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtggt atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
40	<210> 182	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	



<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 182

caagtgcctga	cccagtcctcc	atcctccctg	tctgcatctg	taggagacag	agtcaccatc	60
aattgccagg	ccagtcagag	tgtttatcat	aacacctacc	tggcctggta	tcagcagaaa	120
ccagggaaag	ttcctaagca	actgatctat	gatgcatcca	ctctggcatc	tgggggtccca	180
tctcgtttca	gtggcagtg	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	gtacagtggg	aggtggataa	cgccctccaa	480
tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgcctgcgaa	600
5 gtcacccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgttag	660

<210> 183

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 183

gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	tctctggaat	cgacctcagt	ggctactaca	tgaactgggt	ccgtcaggct	120
ccaggggaag	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtatta	atggtgccac	atactacgag	180
agctgggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	gggtgatctt	240
caaatgaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtgctag	aggggacatc	300
tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agc			333

<210> 184

15 <211> 1326

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

20 <400> 184

# ES 2 911 690 T3

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attgggtatta atggtgccac atactacgcg 180  
 agctgggga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240  
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300  
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcccca ccaagggccc atcggtcttc 360  
 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420  
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480  
 gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540  
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600  
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660  
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720  
 cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780  
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840  
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900  
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960  
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020  
 cagggtgtaca cctgcccc atcccggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080  
 tgcctggtca aaggttctc tccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140  
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200  
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcagtctcc 1260  
 gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320  
 aaatga 1326

5 <210> 185  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 185  
 caggccagtc agagtgtta tcataacacc tacctggcc 39

10 <210> 186  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Oryctolagus cuniculus

15 <400> 186  
 gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 187  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Oryctolagus cuniculus

20 <400> 187  
 ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgtttgtt 39

	<210> 188	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
5	<400> 188 ggctactaca tgaac	15
	<210> 189	
	<211> 48	
	<212> ADN	
10	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 189 gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggg	48
	<210> 190	
	<211> 9	
15	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 190 ggggacatc	9
	<210> 191	
20	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
25	<400> 191 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc aattgccagg ccagtcagag tggtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	60 120 180 240 300 339
	<210> 192	
	<211> 660	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 192 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc aattgccagg ccagtcagag tggtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc	60 120 180 240 300 360
35		

	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
	gtcaccatc agggcctgag ctgcccgcgc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210> 193	
	<211> 333	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 193	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
	ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
	agctgggcga aagggcgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
10	<210> 194	
	<211> 1326	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
15	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 194	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
	ccaggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
	agctgggcga aagggcgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggcc atcgggtcttc	360
	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540

# ES 2 911 690 T3

	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 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 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggcttcta tccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
	<210> 195	
	<211> 39	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 195	
	caggccagtc agagtgtta tcataacacc tacctggcc	39
	<210> 196	
	<211> 21	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 196	
	gatgcatcca ctctggcatc t	21
	<210> 197	
	<211> 39	
	<212> ADN	
15	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 197	
	ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgtttgtt	39
20	<210> 198	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 198	
25	ggctactaca tgaac	15
	<210> 199	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 199	
	gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 200	
	<211> 9	

	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 200	
	ggggacatc	9
5	<210> 201	
	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 201	
	caagtgctga cccagactgc atccccctg 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	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 202	
	caagtgctga cccagactgc atccccctg 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
20	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210> 203	
	<211> 330	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 203	

# ES 2 911 690 T3

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctgggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60  
acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgog 180  
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240  
atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300  
ggcccaggca ccctgggtcac cgtctcgagc 330

<210> 204

<211> 1323

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 204

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctgggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60  
acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgog 180  
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240  
atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300  
ggcccaggca ccctgggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360  
ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggccaag 420  
gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 480  
cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc 540  
gtgccctcca gcagcttggg caccagagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 600  
aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca 660  
ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 720  
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc 780  
cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 840  
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcaggtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 900  
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc 960  
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1020  
gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggctcag cctgacctgc 1080  
ctggccaag 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

15 <213> Oryctolagus cuniculus

# ES 2 911 690 T3

	<400> 205 cagggcagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc	39
5	<210> 206 <211> 21 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 206 tctacatcca ctctggcatc t	21
10	<210> 207 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 207 ctaggcagtt atgactgtag tactgggtgat tgttttgtt	39
15	<210> 208 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
20	<400> 208 aaccactaca tgcaa	15
	<210> 209 <211> 48 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
25	<400> 209 gtcgttggtta ttaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
30	<210> 210 <211> 9 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 210 ggggacatc	9
35	<210> 211 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 211 caagtgcctga ccaggtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tgggtgattgt	300
40	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg	339
	<210> 212 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

&lt;400&gt; 212

caagtgcctga	cccagctctcc	atcctccctg	tctgcatctg	taggagacag	agtcaccatc	60
aattgccagg	ccagtcagag	tgtttacaat	tacaactacc	ttgcctggta	tcagcagaaa	120
ccagggaag	ttcctaagca	actgatctat	tctacatcca	ctctggcatc	tgggggtcca	180
tctcgtttca	gtggcagtg	atctgggaca	gatttcactc	tcaccatcag	cagcctgcag	240
cctgaagatg	ttgcaactta	ttactgtctg	ggcagttatg	attgtagtac	tgggtgattgt	300
tttgttttcg	gcggaggaac	caaggtggaa	atcaaacgta	cgggtggctgc	accatctgtc	360
ttcatcttcc	cgccatctga	tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	tgtgtgcctg	420
ctgaataact	tctatcccag	agaggccaaa	gtacagtggg	aggtggataa	cggcctccaa	480
tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgcctgcgaa	600
gtcaccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgttag	660

&lt;210&gt; 213

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

&lt;400&gt; 213

gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	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

&lt;210&gt; 214

&lt;211&gt; 1326

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

&lt;400&gt; 214

gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	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	atcggctctc	360
cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	ctgcctggtc	420
aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgccct	gaccagcggc	480

# ES 2 911 690 T3

	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	cagggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggcttcta tccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aatga	1326
5	<210> 215 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 215 caggccagtc agagtgtta caattacaac tacctgcc	39
10	<210> 216 <211> 21 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 216 tctacatcca ctctggcatc t	21
15	<210> 217 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
20	<400> 217 ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgtttgtt	39
	<210> 218 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
25	<400> 218 aaccactaca tgcaa	15
30	<210> 219 <211> 48 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 219 gtcgttggtg tcaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggg	48

	<210> 220	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
5	<400> 220	
	ggggacatc	9
	<210> 221	
	<211> 339	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 221	
	caagtgcctga cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagaa tggtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca	180
	tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
15	<210> 222	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 222	
	caagtgcctga cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagaa tggtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca	180
	tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
25	<210> 223	
	<211> 327	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 223	

# ES 2 911 690 T3

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60  
 tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120  
 gggagggggc tggaaatggat 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

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 224

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60  
 tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120  
 gggagggggc tggaaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180  
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240  
 gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300  
 ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg 360  
 gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgggc tgggctgcct ggtcaaggac 420  
 tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480  
 accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540  
 ccctccagca gcttggggc ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600  
 accaaggtgg acaagagagt tgagcccaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660  
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720  
 gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840  
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960  
 ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020  
 tacacctgc ccccatccc 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

15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 225

	caggccagtc agaatgttta taataacaac tacctagcc	39
	<210> 226	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 226	
	tctacgtcca ctctggcatc t	21
	<210> 227	
	<211> 39	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 227	
	ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt	39
	<210> 228	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 228	
	agctactaca tgcag	15
20	<210> 229	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 229	
25	gtcattggta gtgatggtaa gacatactac ggcacctggg cgaaaggc	48
	<210> 230	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 230	
	ggggacatc	9
	<210> 231	
	<211> 339	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 231	
	caagtgctga ccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttccctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtggt atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
	tttggttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
40		
	<210> 232	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

&lt;400&gt; 232

caagtgcctga	cccagctctcc	atcctccctg	tctgcatctg	taggagacag	agtcaccatc	60
aattgccagg	ccagtcagaa	tgtttacaat	aacaactacc	tagcctggta	tcagcagaaa	120
ccagggaag	ttcctaagca	actgatctat	tctacatcca	ctctggcatc	tgggggtcca	180
tctcgtttca	gtggcagtg	atctgggaca	gatttcactc	tcaccatcag	cagcctgcag	240
cctgaagatg	ttgcaactta	ttactgtctg	ggcagttatg	attgtagtcg	tgggtattgt	300
tttgttttcg	gcggaggaac	caaggtggaa	atcaaacgta	cgggtggctgc	accatctgtc	360
ttcatcttcc	cgccatctga	tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	tgtgtgcctg	420
ctgaataact	tctatcccag	agaggccaaa	gtacagtggg	aggtggataa	cggcctccaa	480
tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgcctgcgaa	600
gtcaccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgttag	660

&lt;210&gt; 233

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

&lt;400&gt; 233

gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	tctctggaat	cggcctcagt	agctactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtagtg	atggtaagac	atactacgog	180
acctgggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt	240
caaatgaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtaccag	aggggacatc	300
tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agc			333

&lt;210&gt; 234

&lt;211&gt; 1326

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

&lt;400&gt; 234

gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	tctctggaat	cggcctcagt	agctactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtagtg	atggtaagac	atactacgog	180
acctgggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt	240
caaatgaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtaccag	aggggacatc	300
tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agcgcctcca	ccaagggccc	atcggctcttc	360
cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	ctgcctggtc	420
aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgccct	gaccagcggc	480

# ES 2 911 690 T3

	gtgcacacct tccccgctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 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 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aatga	1326
5	<210> 235 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 235 caggccagtc agaatttta caataacaac tacctagcc	39
10	<210> 236 <211> 21 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 236 tctacatcca ctctggcatc t	21
15	<210> 237 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
20	<400> 237 ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgtttgtt	39
	<210> 238 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
25	<400> 238 agctactaca tgcaa	15
30	<210> 239 <211> 48 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 239 gtcattggtg gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggg	48

	<210> 240	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
5	<400> 240	
	ggggacatc	9
	<210> 241	
	<211> 339	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 241	
	cagggtgctga cccagactgc atcccccgctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccggg ccagtcagag tggtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
	tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt	300
	tttgttttctg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
15	<210> 242	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 242	
	cagggtgctga cccagactgc atcccccgctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccggg ccagtcagag tggtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
	tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt	300
	tttgttttctg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
25	<210> 243	
	<211> 327	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 243	



# ES 2 911 690 T3

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60  
 tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120  
 gggaaggggc tggaaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180  
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240  
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300  
 ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagc 327

<210> 244

<211> 1320

<212> ADN

5 <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 tggaaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180  
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240  
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300  
 ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg 360  
 gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420  
 tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480  
 accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540  
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac 600  
 accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660  
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720  
 gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840  
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960  
 ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa gccaaaggcg agccccgaga accacaggtg 1020  
 tacacctgct ccccatccc gaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080  
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140  
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200  
 aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 245

<211> 39

<212> ADN

15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 245

	cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc	39
	<210> 246	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 246	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 247	
	<211> 39	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 247	
	ctaggcagtt atgattgtag taatgggatg tgtttgtt	39
	<210> 248	
15	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 248	
	aactactata tgcaa	15
20	<210> 249	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 249	
25	gtcattgggt tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 250	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 250	
	ggcgacatc	9
	<210> 251	
	<211> 339	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 251	
	caagtgcctga ccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg	339
40	<210> 252	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 252

caagtgcctga	cccagtcctcc	atcctccctg	tctgcatctg	taggagacag	agtcaccatc	60
aattgccggg	ccagtcagag	tgtttactat	aacaactacc	tagcctggta	tcagcagaaa	120
ccagggaag	ttcctaagca	actgatctat	tctacatcca	ctctggcatc	tgggggtcca	180
tctcgtttca	gtggcagtg	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	gtacagtggg	aggtggataa	cgccctccaa	480
tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgcctgcgaa	600
5 gtcacccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgttag	660

<210> 253

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 253

gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	tctctggaat	cgacgtcact	aactactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtgtga	atggtaagag	atactacgag	180
agctgggcga	aagggcgatt	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

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

20 <400> 254

gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	tctctggaat	cgacgtcact	aactactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtgtga	atggtaagag	atactacgag	180
agctgggcga	aagggcgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt	240
caaatgaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtgccag	aggggacatc	300
tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agcgcctcca	ccaagggccc	atcggctcttc	360
cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	ctgcctggtc	420
aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgcctc	gaccagcggc	480

# ES 2 911 690 T3

	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
	accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggcttcta tcccagcagc atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aatga	1326
	<210> 255	
	<211> 39	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 255	
	cgggccagtc agagtgtta ctataacaac tacctagcc	39
	<210> 256	
	<211> 21	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 256	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 257	
15	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 257	
	ctgggcagtt atgattgtag taatggtgat tgtttgtt	39
20	<210> 258	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 258	
25	aactactaca tgcaa	15
	<210> 259	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 259	
	gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc	48

	<210> 260	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
5	<400> 260	
	ggggacatc	9
	<210> 261	
	<211> 339	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 261	
	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60
	atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag	120
	aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgac tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc	180
	ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg	240
	cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt	300
	gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
15	<210> 262	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 262	
	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60
	atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag	120
	aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgac tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc	180
	ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg	240
	cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt	300
	gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact ccagggagag tgctcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
25	<210> 263	
	<211> 333	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 263	

cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60  
 tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120  
 ggggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgag 180  
 agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240  
 ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300  
 tggggcccg gacacctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 264

<211> 1326

<212> ADN

5 <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  
 ggggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgag 180  
 agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240  
 ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300  
 tggggcccg gacacctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcggtcttc 360  
 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc 420  
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tctggaact caggcgccct gaccagcggc 480  
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540  
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600  
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660  
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720  
 cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780  
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840  
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900  
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960  
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020  
 caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080  
 tgcctggtca aaggcttcta tcccagcagc atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140  
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200  
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260  
 gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320  
 aatga 1326

<210> 265

<211> 39

<212> ADN

15 <213> Oryctolagus cuniculus

# ES 2 911 690 T3

	<400> 265 cagggcagtg agagtcttta taataacaac gccttggcc	39
5	<210> 266 <211> 21 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 266 gatgcatcca aactggcatc t	21
10	<210> 267 <211> 36 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 267 ggaggctaca gaagtgatag tgtgatggt gttgct	36
15	<210> 268 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
20	<400> 268 agcaatgcaa tgttg	15
	<210> 269 <211> 51 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
25	<400> 269 tgcattaca atgggatgg cagcacatac tacgcgagct gggatgaatgg c	51
30	<210> 270 <211> 12 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 270 gatcttgact tg	12
35	<210> 271 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético	
	<400> 271 caagtgcctga ccaggtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtattgt	300
40	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg	339
	<210> 272 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 272

caagtgcctga	cccagctctcc	atcctccctg	tctgcatctg	taggagacag	agtcaccatc	60
aattgccagg	ccagtcagaa	tgtttacaat	aacaactacc	tagcctggta	tcagcagaaa	120
ccagggaaaag	ttcctaagca	actgatctat	tctacatcca	ctctggcatc	tgggggtcca	180
tctcgtttca	gtggcagtg	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	gtacagtggg	aggtggataa	cgccctccaa	480
tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgcctgcgaa	600
gtcaccatc	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	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	tctctggaat	cgccctcagt	agctactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct	120
ccaggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtagtg	atggtaagac	atactacgag	180
acctgggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt	240
caaataaaca	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	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	tctctggaat	cgccctcagt	agctactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct	120
ccaggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtagtg	atggtaagac	atactacgag	180
acctgggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt	240
caaataaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtaccag	aggggacatc	300
tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agcgccctca	ccaagggccc	atcggctctc	360
cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cgccctggg	ctgcctgggc	420



# ES 2 911 690 T3

	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
	gtgcacacct tcccggtgt 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 cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	cagggtgtaca cctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcagtctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aatga	1326
	<210> 275	
	<211> 39	
	<212> ADN	
5	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 275	
	caggccagtc agaatttta caataacaac tacctagcc	39
	<210> 276	
	<211> 21	
10	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 276	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 277	
	<211> 39	
	<212> ADN	
15	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 277	
	ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgtttgtt	39
20	<210> 278	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 278	
25	agctactaca tgcaa	15
	<210> 279	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
30	<400> 279	

# ES 2 911 690 T3

gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 280  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 5 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 280  
 ggggacatc 9

<210> 281  
 <211> 37  
 10 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <223> extremo C terminal amidado

<400> 281  
 Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu  
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val  
 20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe  
 15 35

<210> 282  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

20 <220>  
 <223> extremo C terminal amidado

<400> 282  
 Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu  
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val  
 20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe  
 25 35

<210> 283  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 283

# ES 2 911 690 T3

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

5 <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

# ES 2 911 690 T3

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 antipeptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso para mejorar o reducir los síntomas, tratar, prevenir o controlar la hiperglucemia en un sujeto que lo necesite, en el que dicho anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende: (i) una cadena variable ligera ( $V_L$ ) que comprende polipéptidos de la región determinante de complementariedad (CDR)1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:55, 56 y 57, respectivamente; y (ii) una cadena variable pesada ( $V_H$ ) que comprende polipéptidos de CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:58, 59 y 60, respectivamente.
- 2.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según la reivindicación 1, en el que el uso es lograr una normoglucemia sostenida en el sujeto.
- 3.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es para su uso en combinación con un agente antidiabético o agente antiobesidad distinto de un anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en el que opcionalmente (i) dicho agente antidiabético o agente antiobesidad comprende uno o más de amilina, agonista de amilina, sulfonilureas, calcitonina, glucagón, agonistas de PPAR-gamma, agonistas del receptor de GPL-1, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, análogos de amilina, biguanidas, agonistas del receptor de dopamina D2, meglitinidas, inhibidor de alfa-glucosidasa, secuestrante de ácidos biliares antilipídico, exendina, análogo de exendina, agonista de exendina, péptido inhibidor de gastrina (GIP), péptido de incretina, insulina, inhibidor de SGLT2, un inhibidor de la reabsorción de glucosa, fenofibrato, fibrato, un anticuerpo antigrelina o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR)-1(IIIb), FGFR-1(IIIc) y/o FGFR-4(IIIc), un anticuerpo anti-CD38 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-MIC-1 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, metformina o una combinación de cualquiera de los anteriores; o (ii) dicho agente antidiabético es metformina.
- 4.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, debe administrarse a dicho sujeto a una dosificación de entre aproximadamente 0,1 y 100,0 mg/kg de peso corporal del sujeto receptor.
- 6.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo humano; no aparece de forma natural; es un fragmento de anticuerpo no natural; es un anticuerpo humanizado; o es un anticuerpo quimérico.
- 7.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo (i) tiene una secuencia polipeptídica al menos el 80%, al menos al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% idéntica a, o (ii) comprende, un anticuerpo que comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:52 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:54.
- 8.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo anti-CGRP humano, o fragmentos de unión al antígeno del mismo, comprende (i) un anticuerpo humano, quimérico o humanizado; (ii) un Fab,  $F(ab')_2$ , scFv, o IgNar u otro fragmento de anticuerpo monovalente.
- 9.- El anticuerpo anti-CGRP humano para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho anticuerpo anti-CGRP humano comprende una región Fc que se ha modificado para alterar la función efectora, la semivida, la proteólisis y/o la glicosilación.
- 10.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, está aglicosilado o, si está glicosilado, solo comprende restos manosa.
- 11.- El anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo anti-CGRP humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende la  $V_L$  de SEQ ID NO:52 y la  $V_H$  de SEQ ID NO:54.

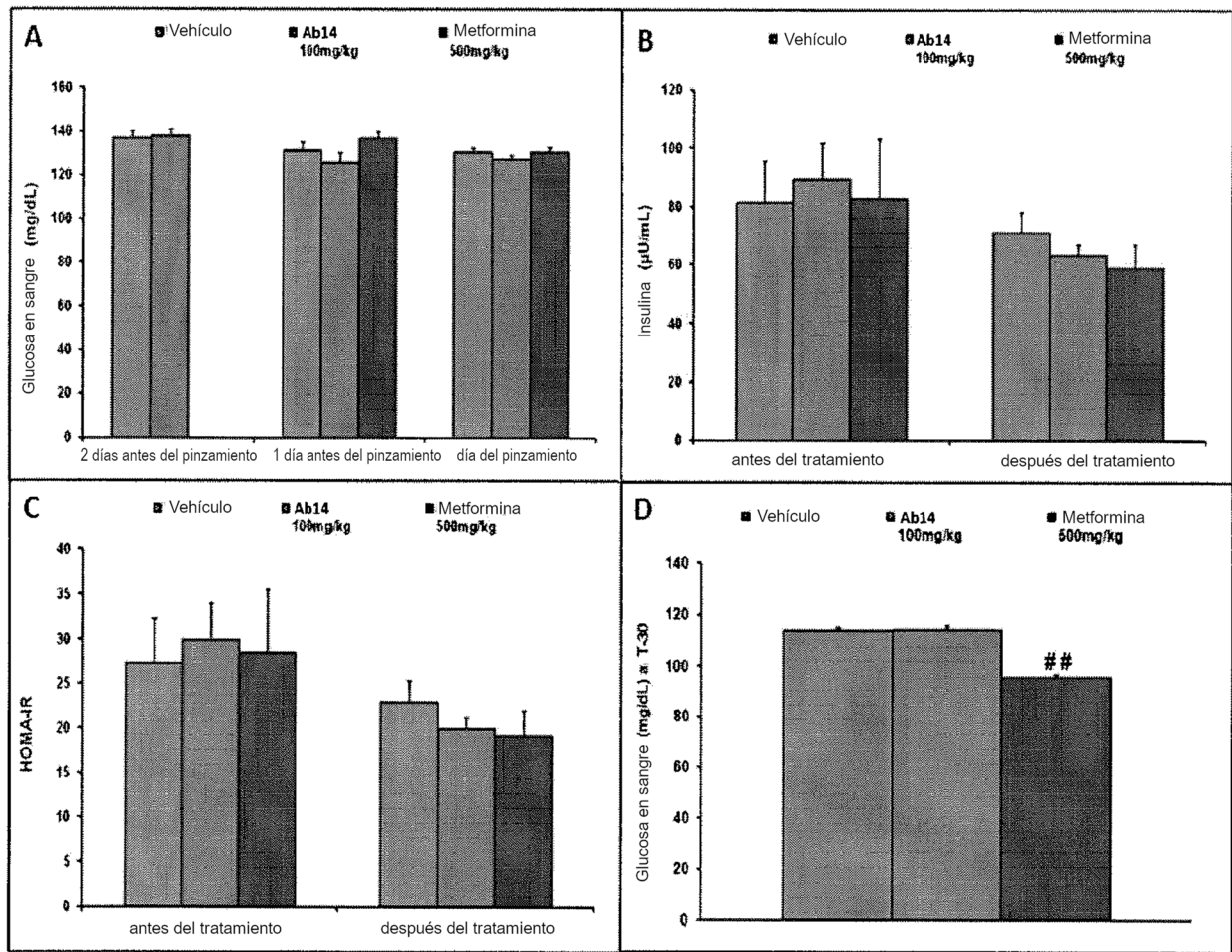


Figura 1: Niveles de insulina en plasma y glucosa en sangre antes y después del tratamiento

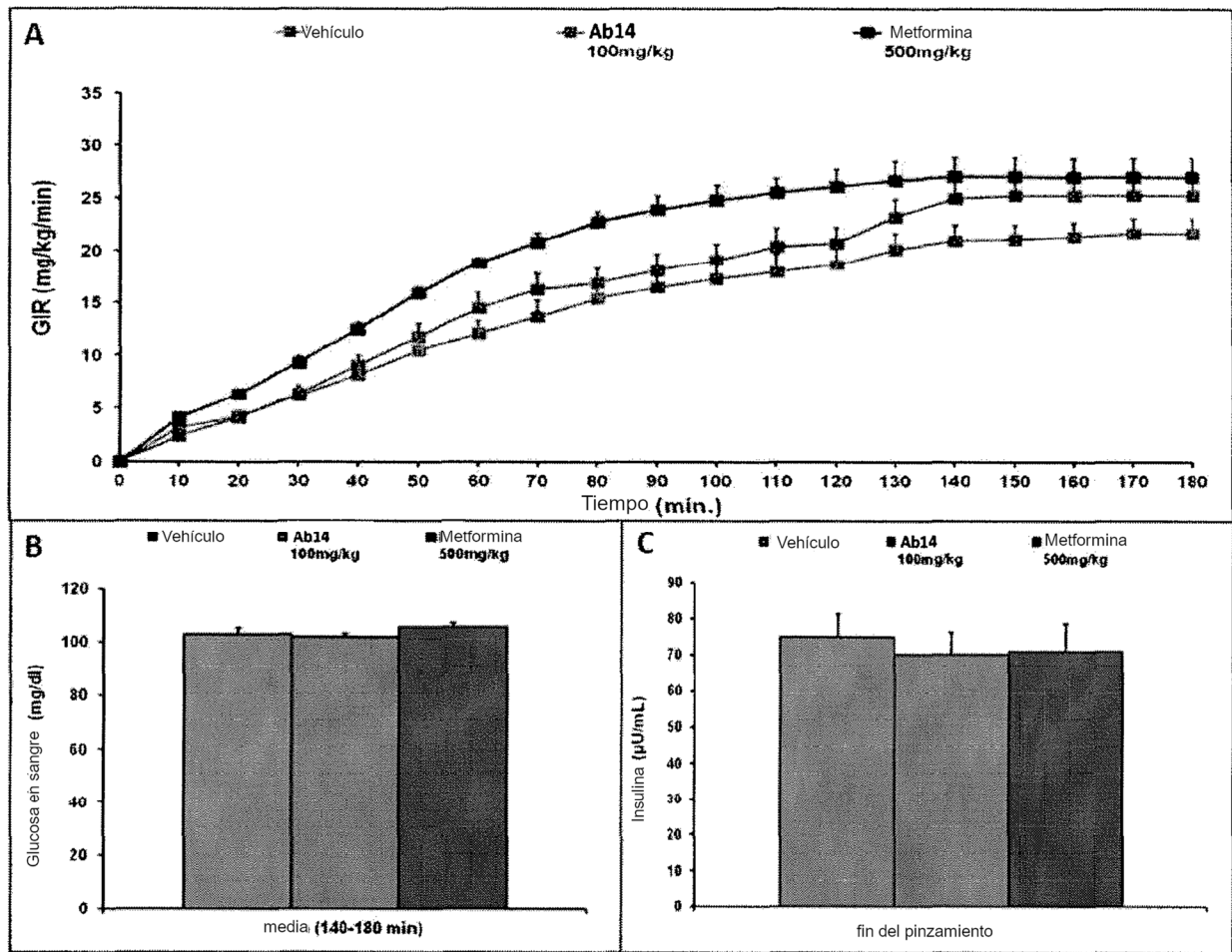


Figura 2: Evolución de la tasa de infusión de glucosa durante el procedimiento de pinzamiento

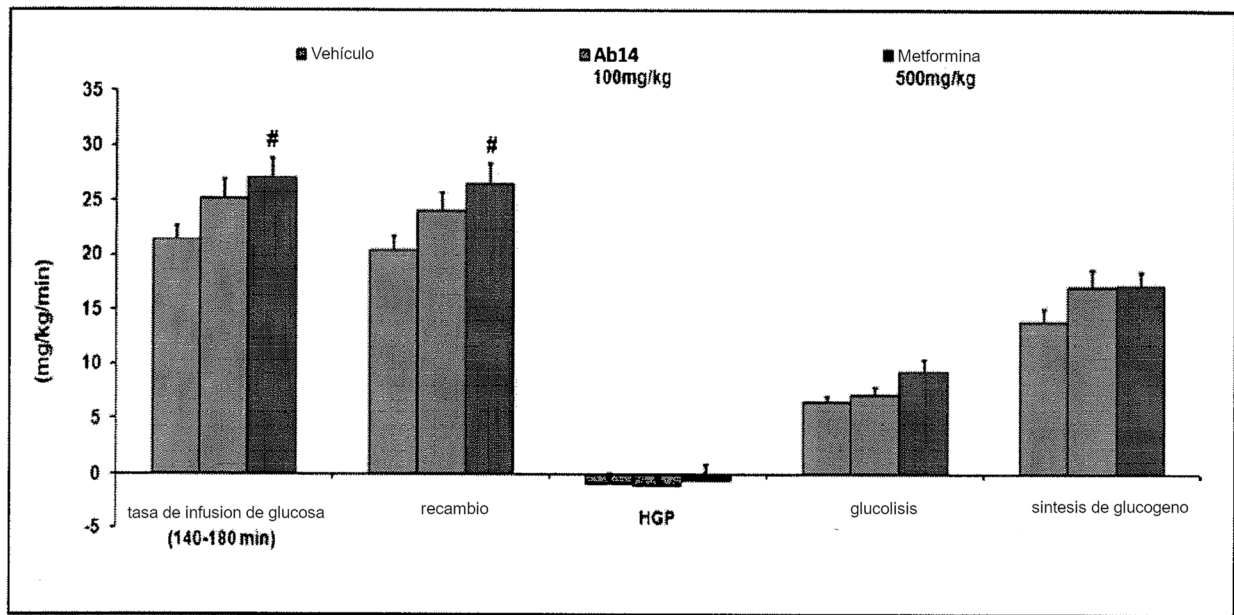


Figura 3: Flujo de glucosa medido.



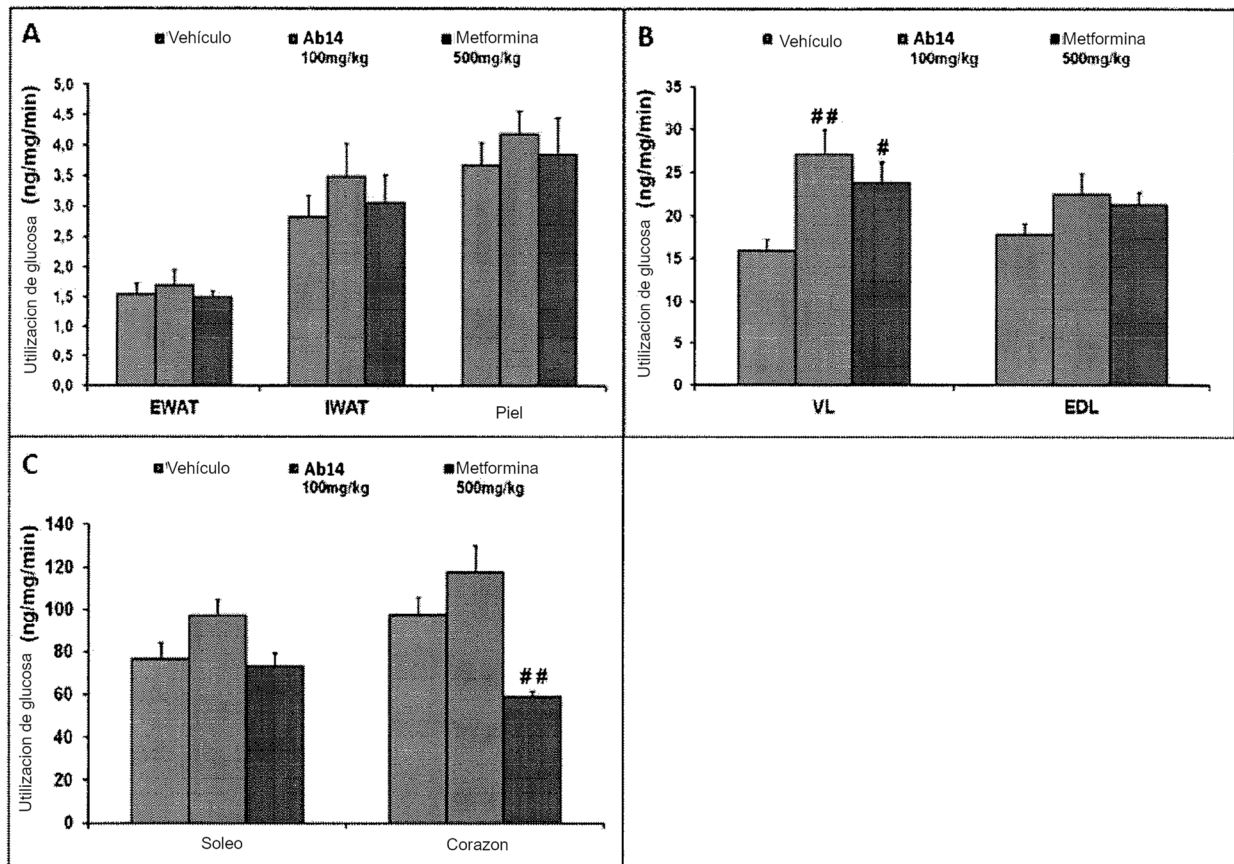


Figura 4: Utilización específica de glucosa en tejidos in vivo

**FIG. 5. Seguimiento del peso corporal durante la dieta**

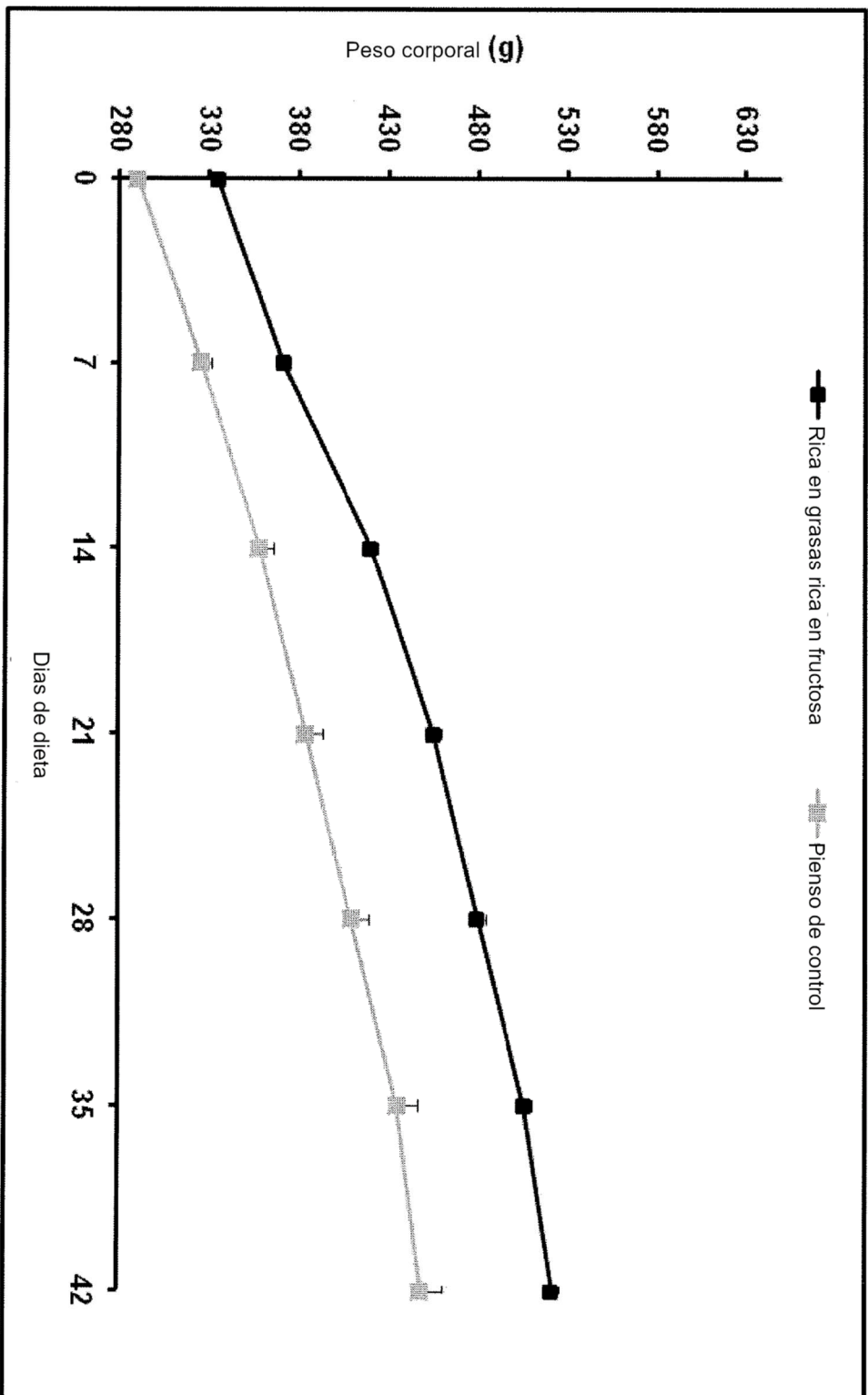


FIG. 6. Seguimiento de la ganancia de peso corporal durante el periodo de dieta

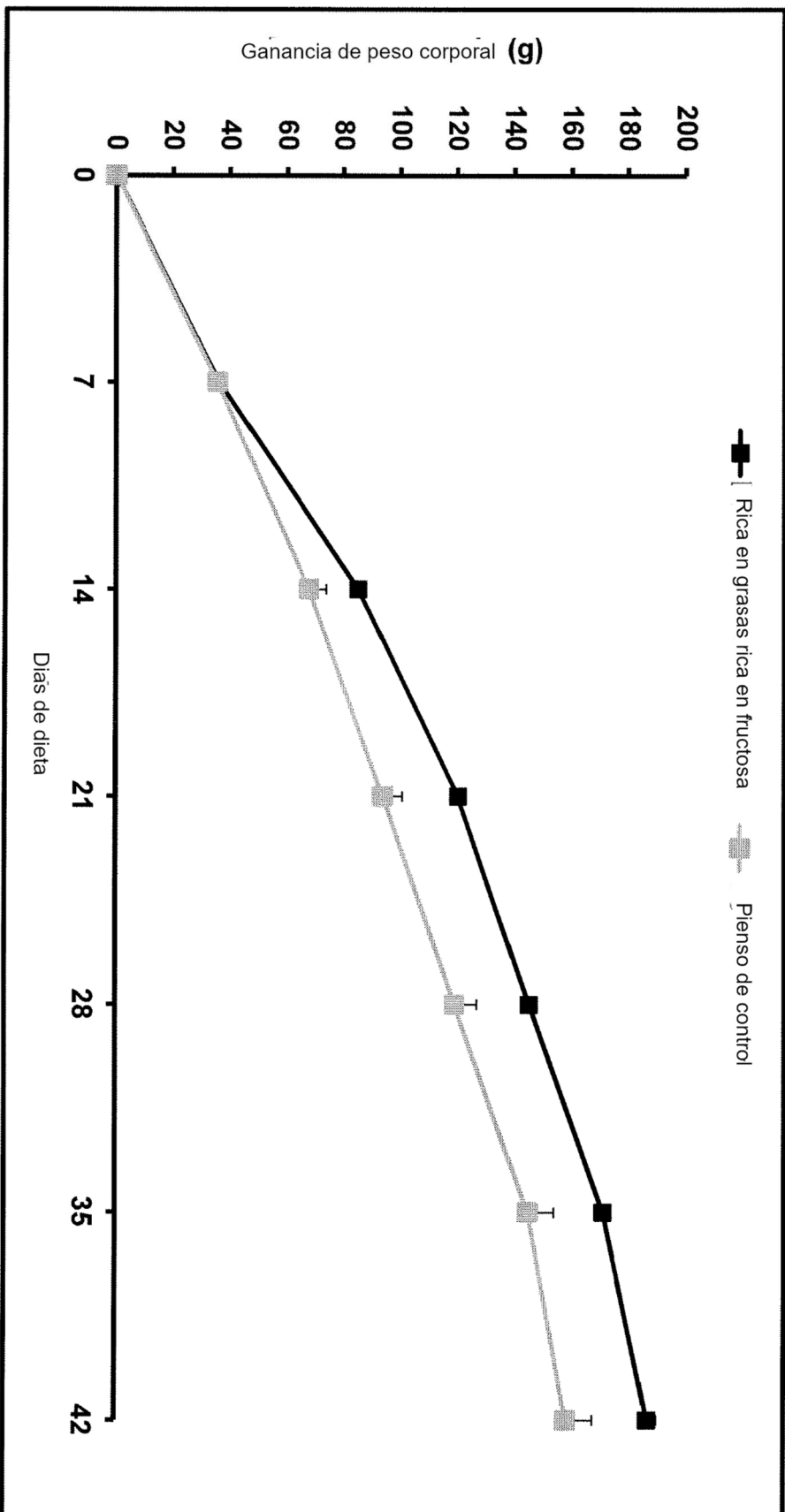
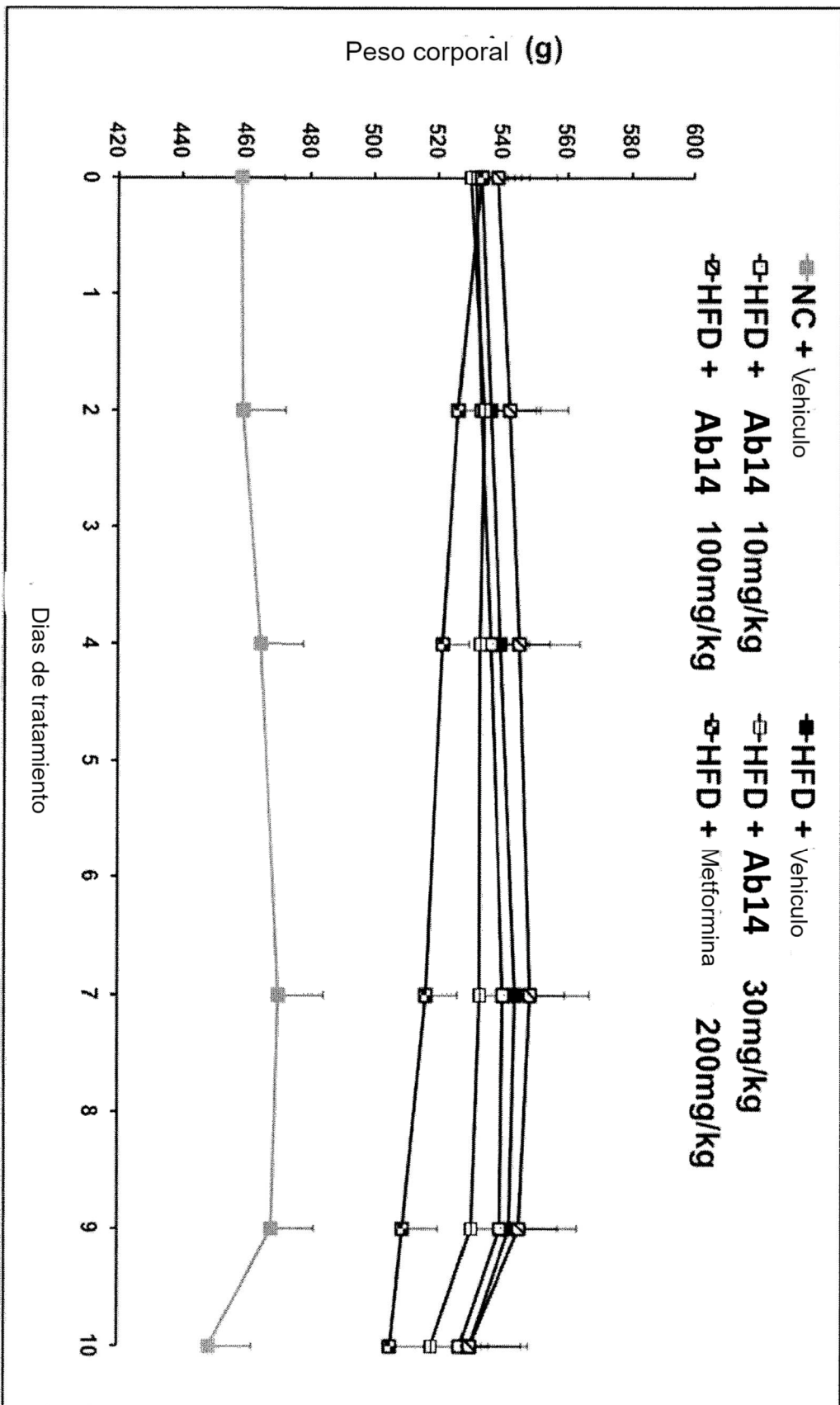
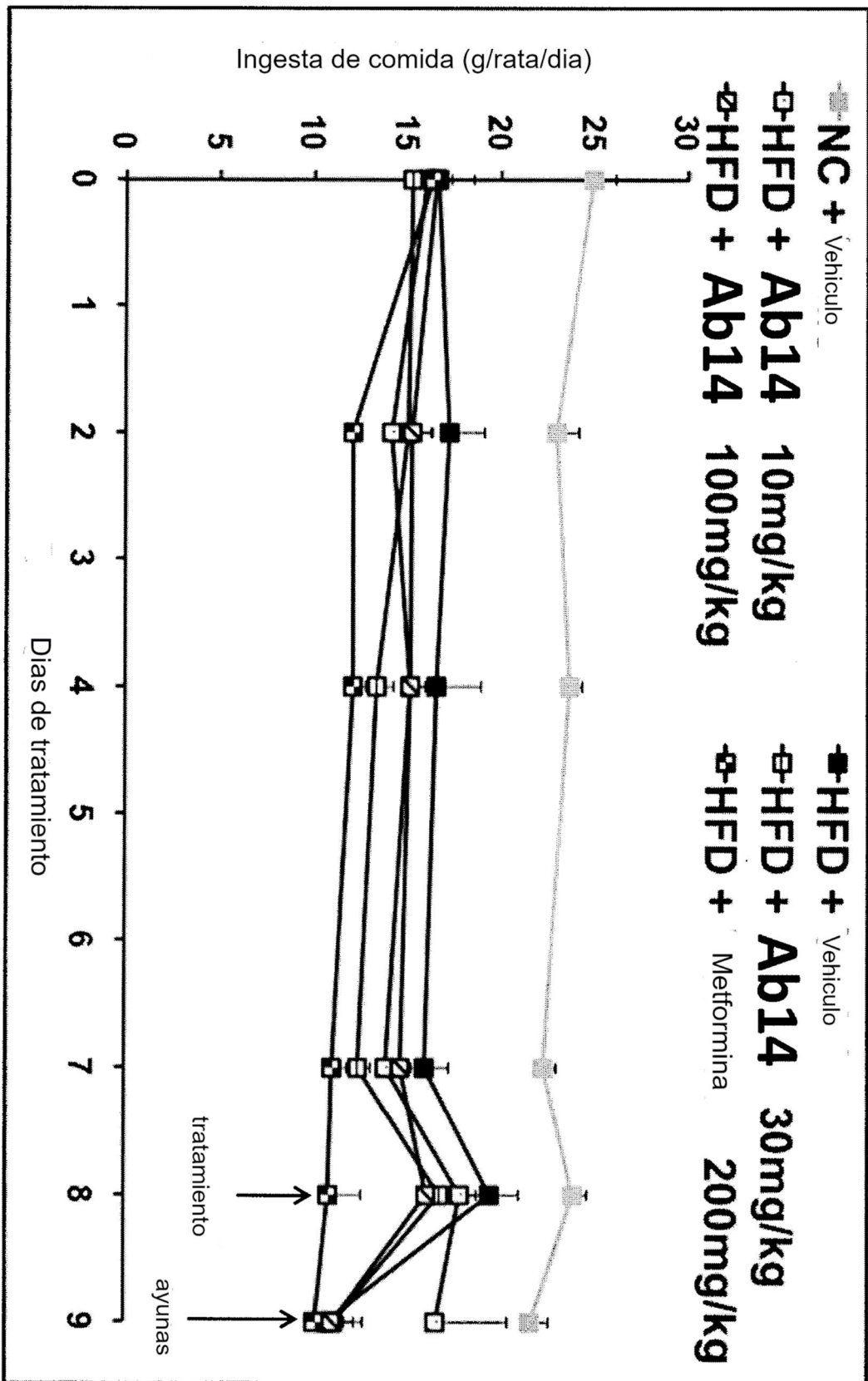


FIG. 7. Seguimiento del peso corporal



**FIG. 8A.** Seguimiento de ingesta de alimentos antes de la cirugía



**FIG. 8B.** Ingesta acumulada de alimentos

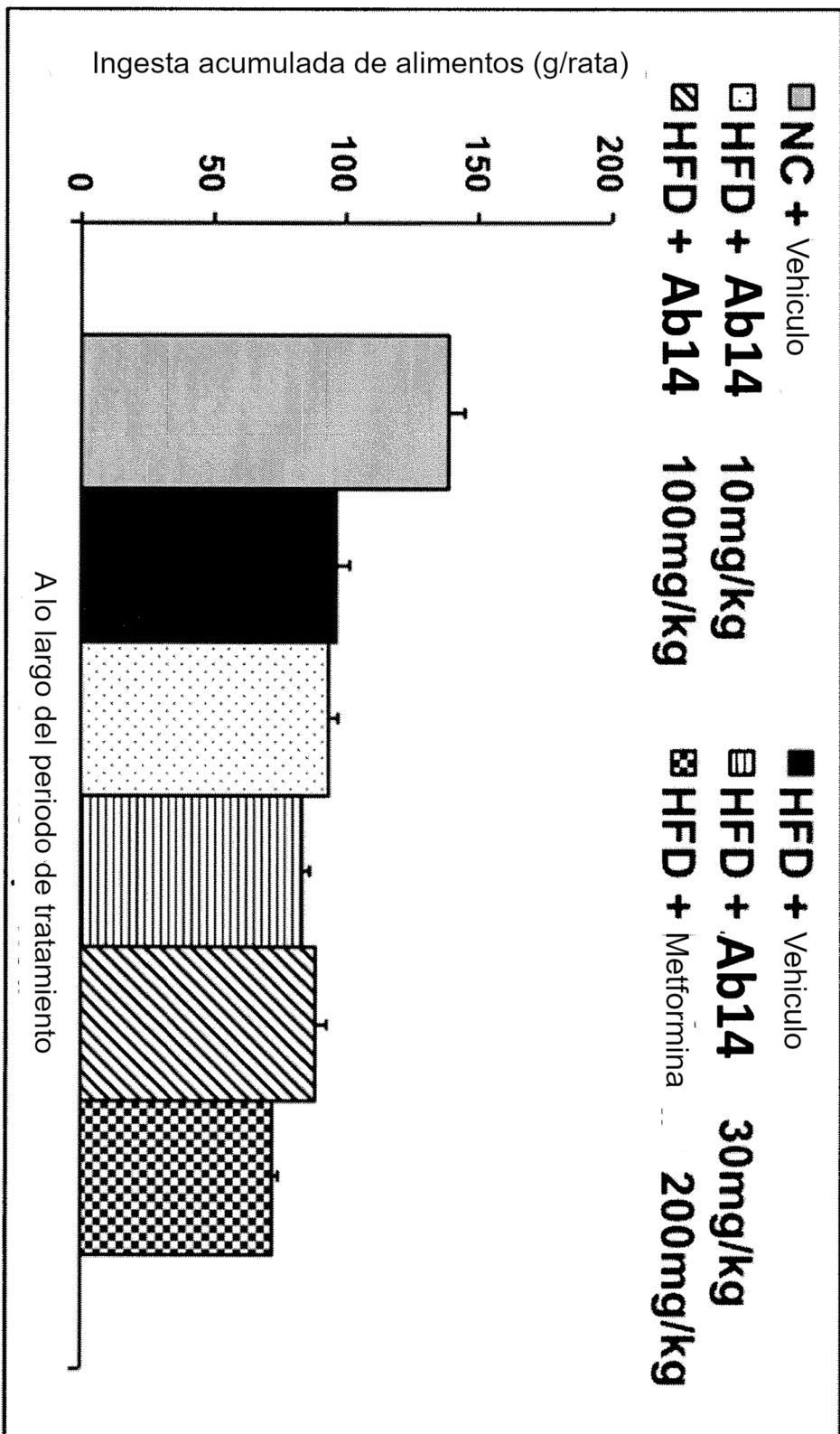


FIG. 9. Glucosa en sangre en ayunas

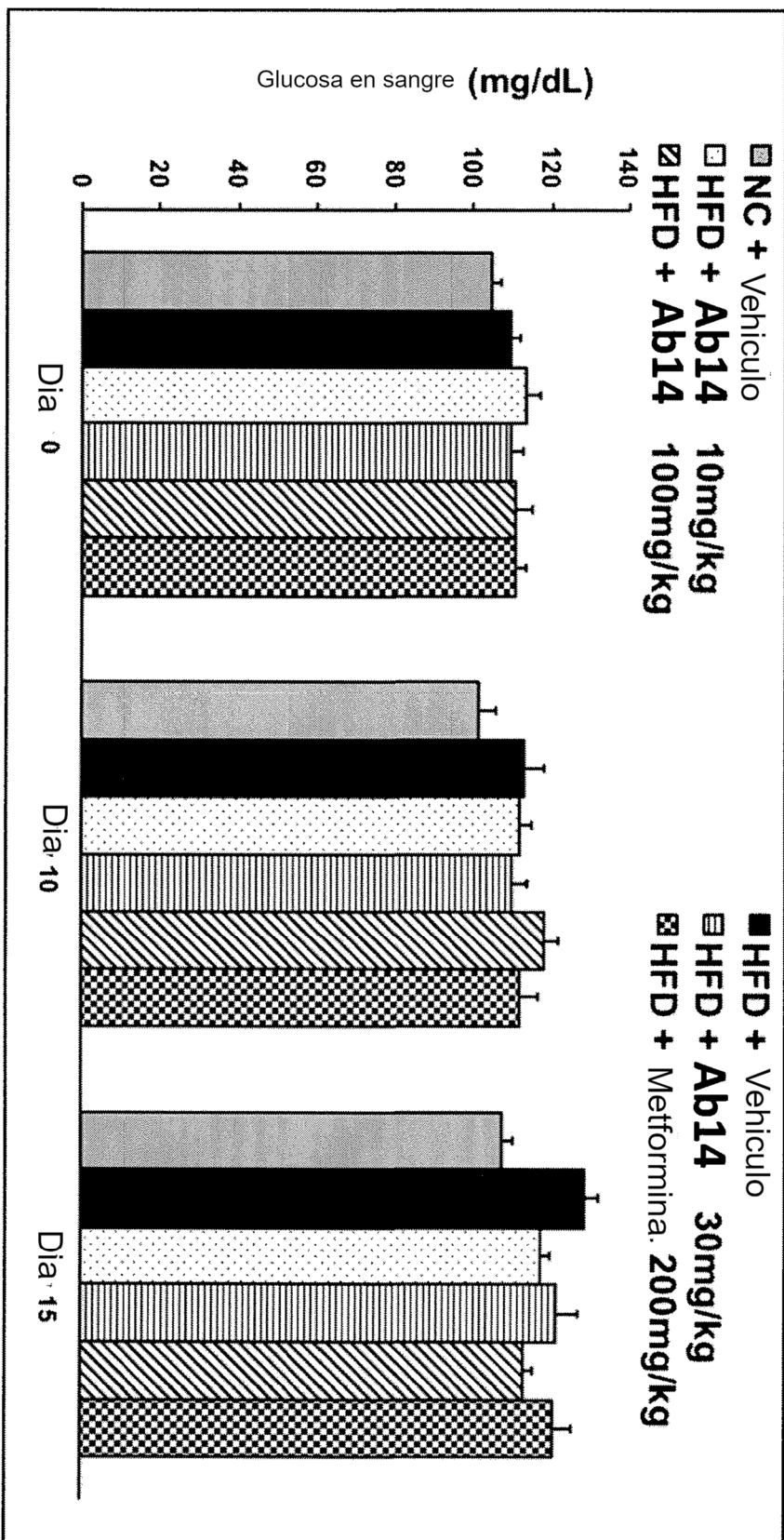


FIG. 10. Insulina en plasma en ayunas

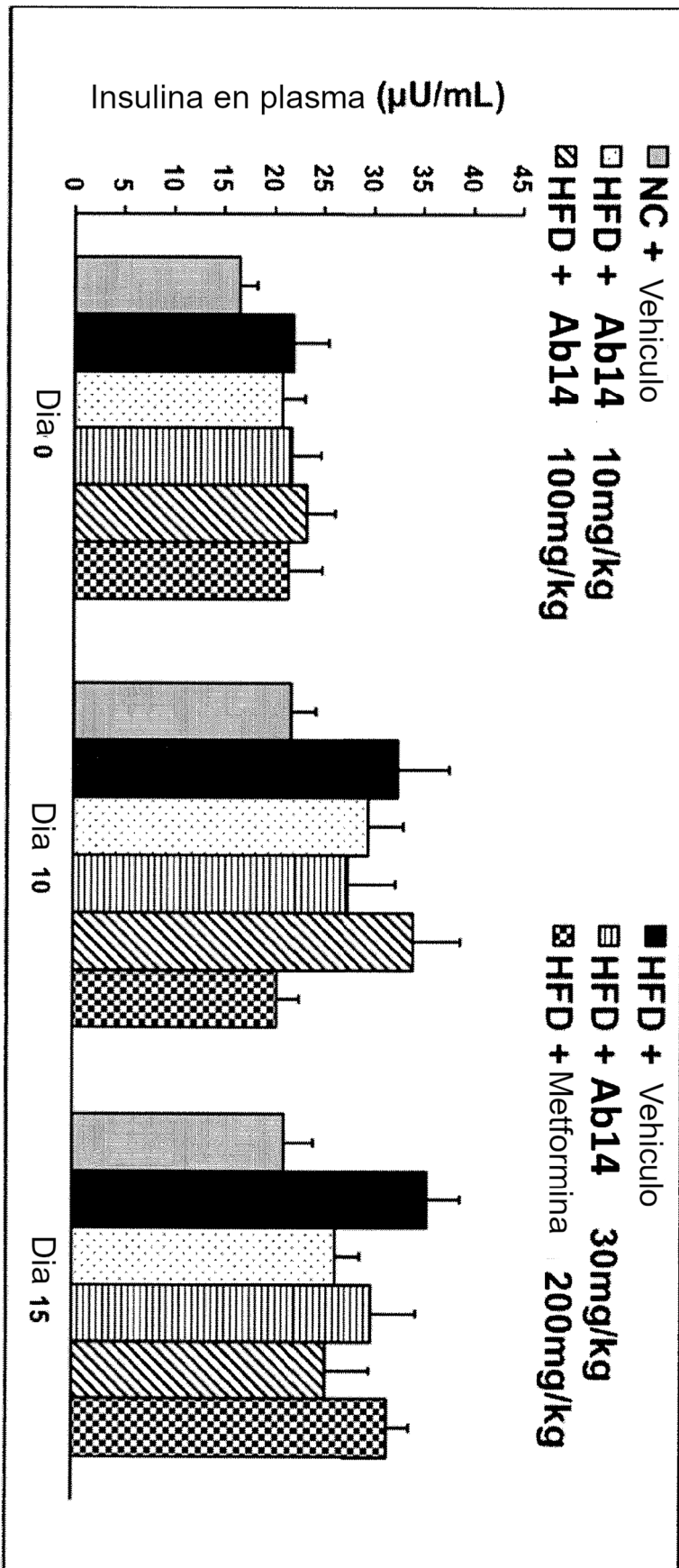




FIG. 11. Insulina y peptide C en plasma durante el procedimiento de pinzamiento

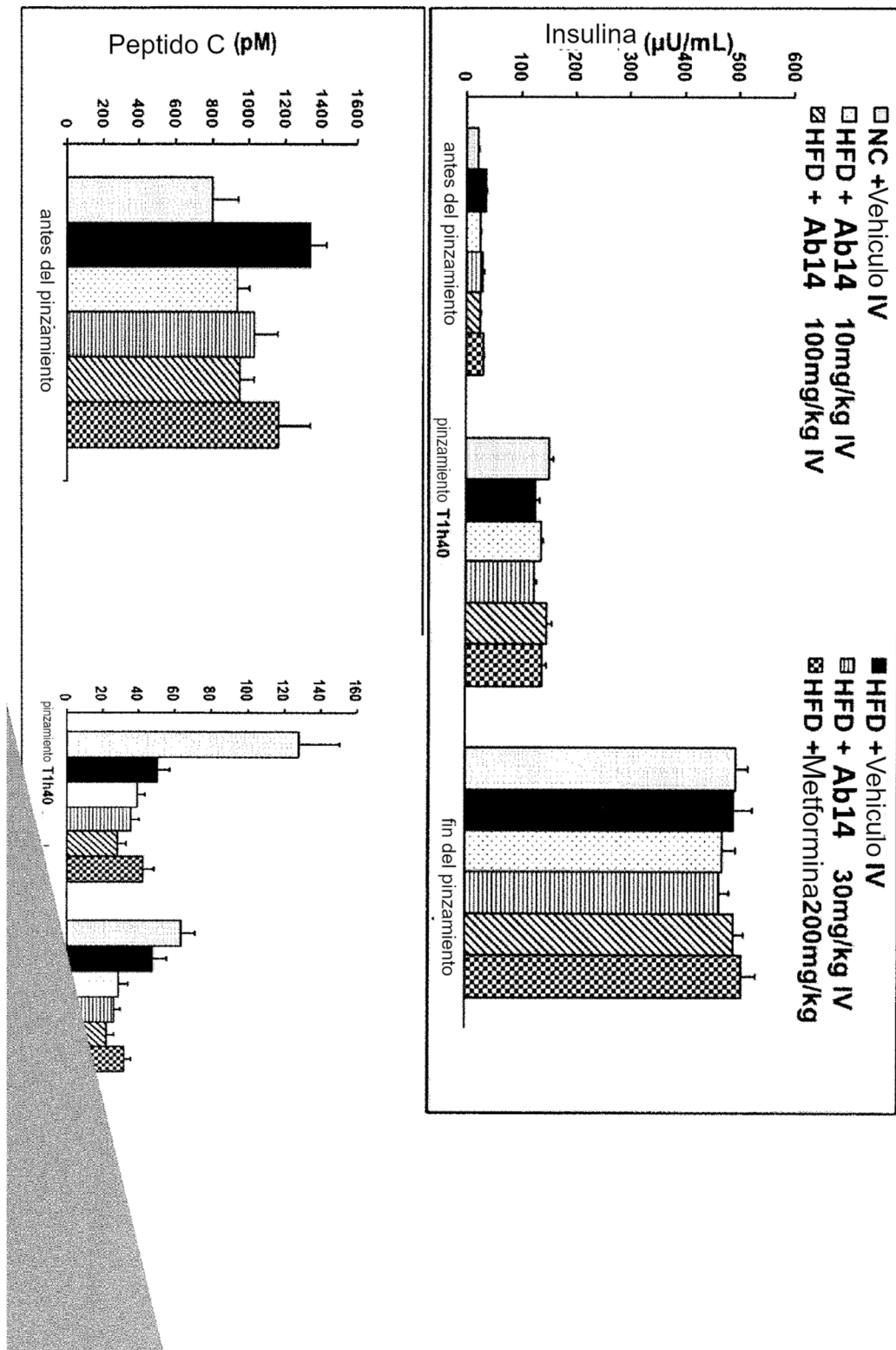


FIG. 12. HOMA-IR.

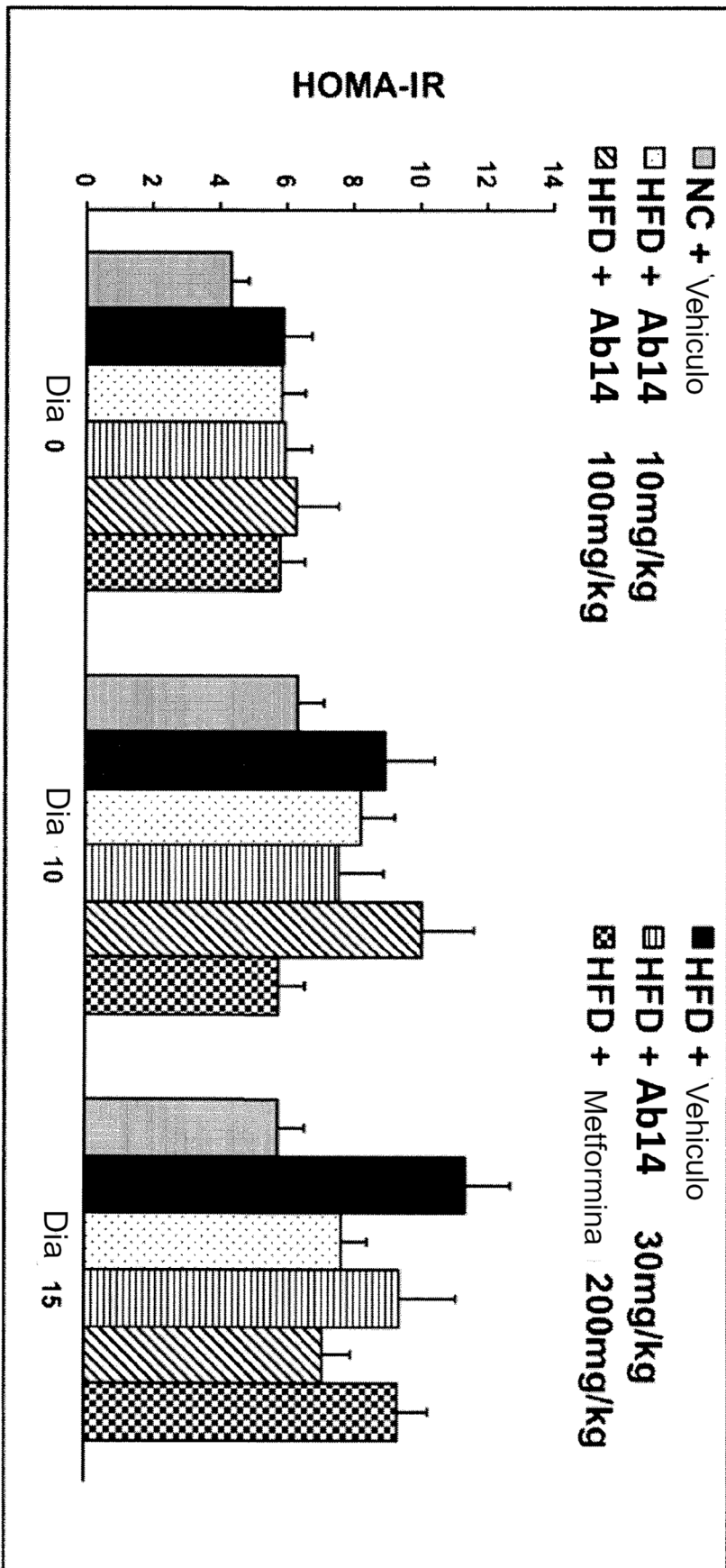


FIG. 13. Pinzamiento hiper-insulemico

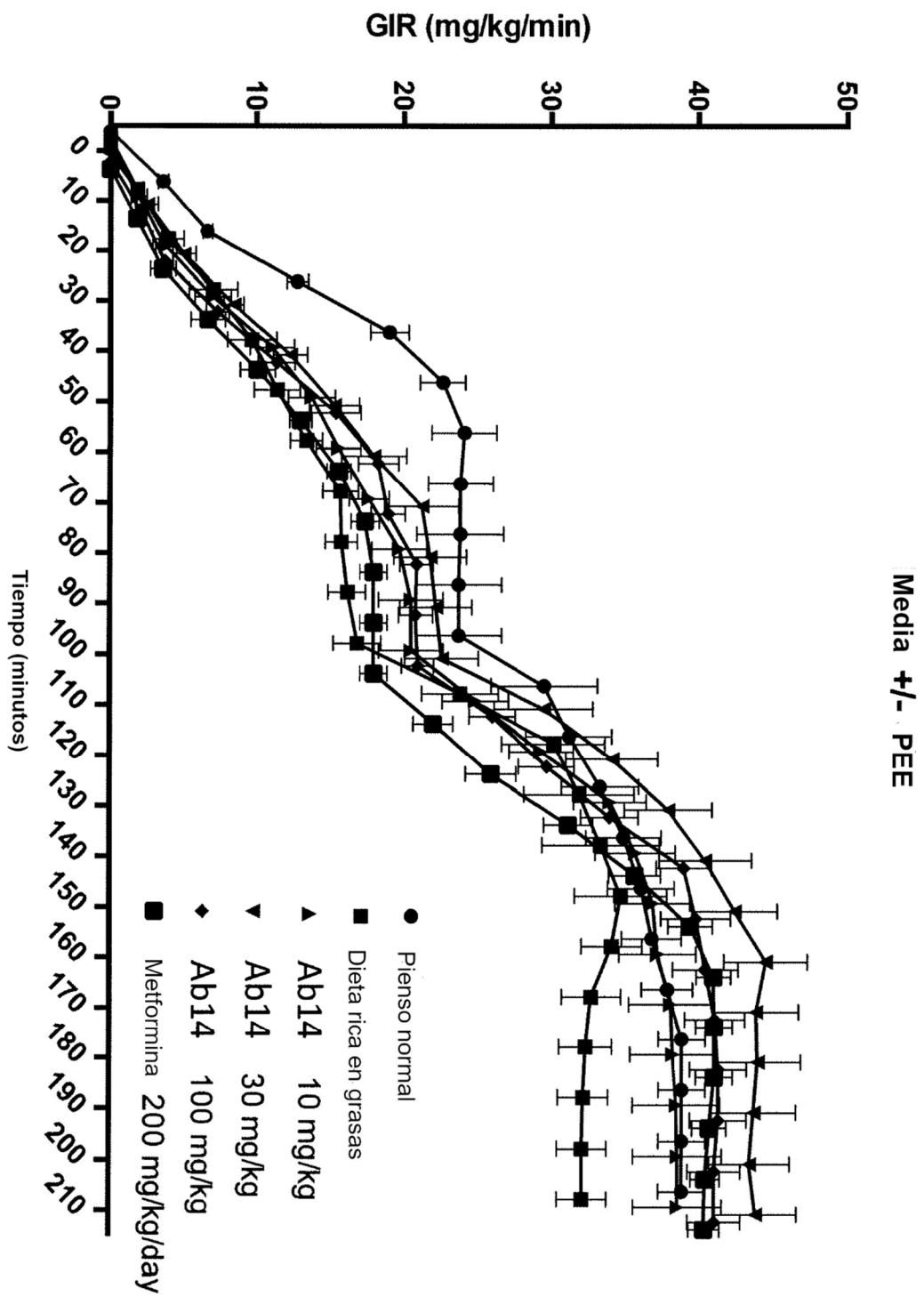
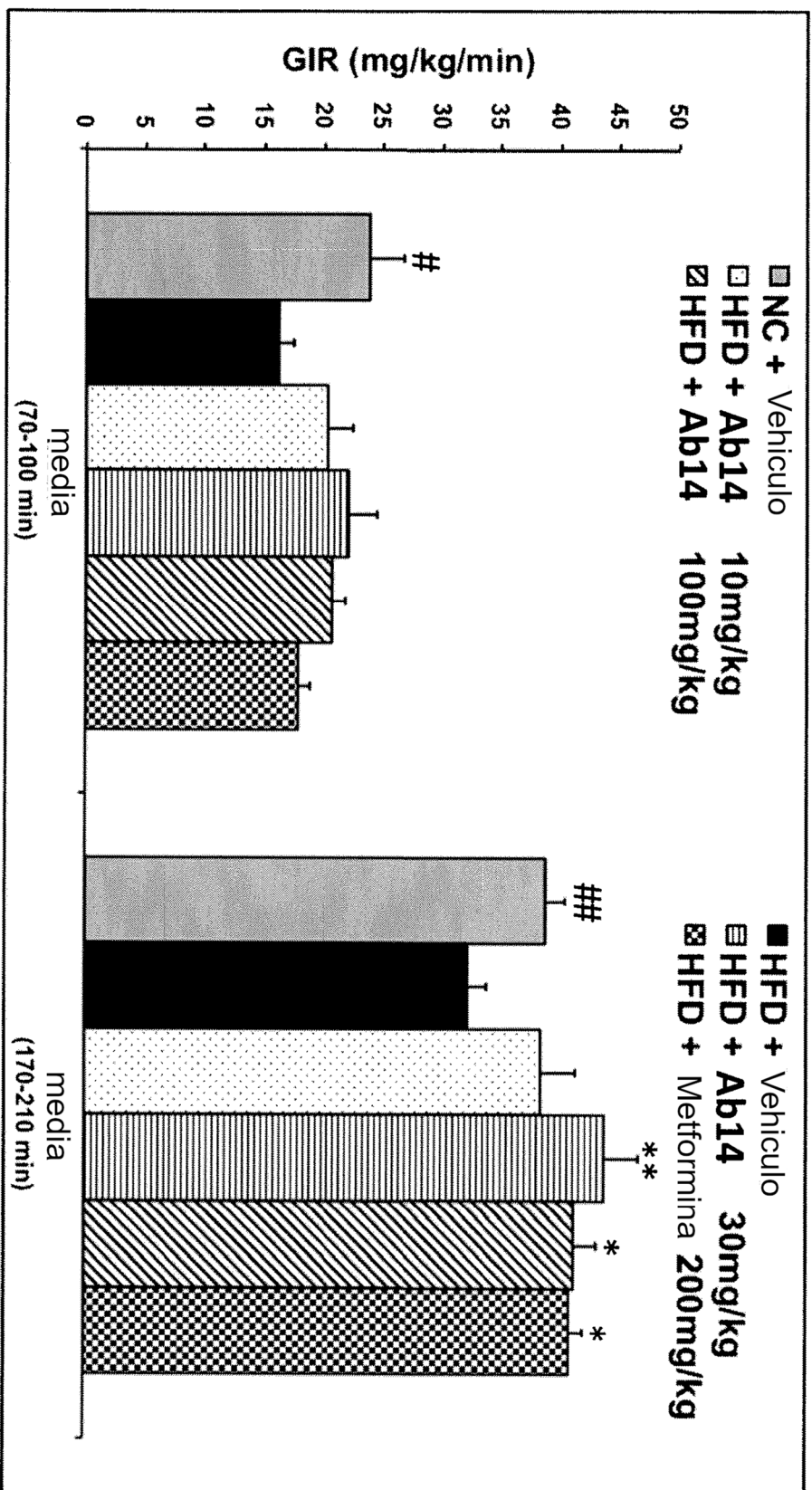
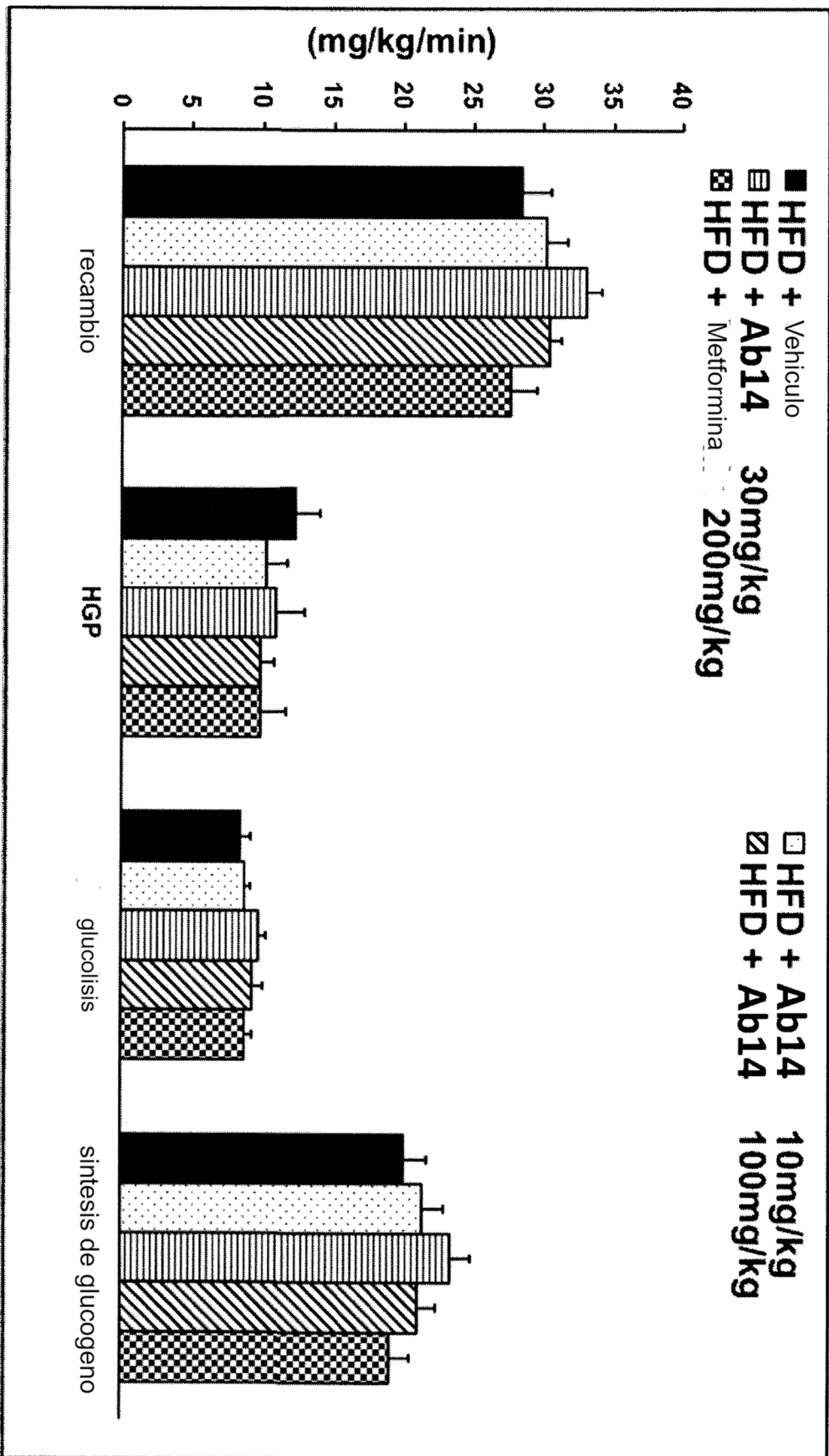


FIG. 14. Tasa de infusion de glucosa tras dos semanas de tratamiento

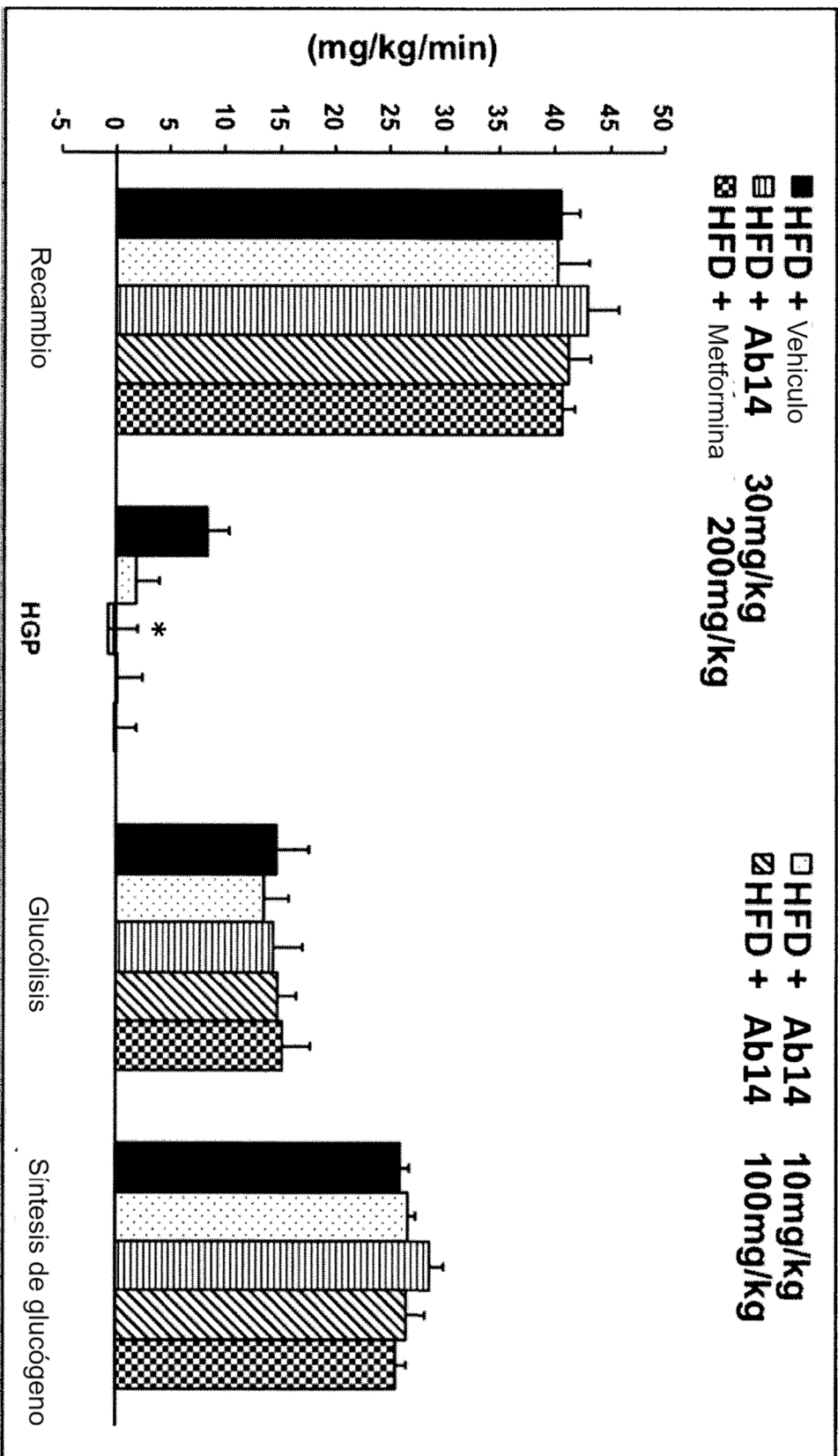


Prueba de T (una cola) frente a HFD #:  $p < 0.05$ ; ##:  $p < 0.01$   
 Prueba ANOVA de una vía+prueba de Dunnett post-hoc frente a HFD\*:  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$

FIG. 15. Flujos de glucosa tras 15 días de tratamiento durante el procedimiento de pinzamiento con 5mU/kg/min de insulina



**FIG. 16.** Flujos de glucosa tras 15 días de tratamiento durante el procedimiento de pinzamiento con 15mU/kg/min de insulina



**FIG. 17.** Perfiles toxicocinéticos medios de un anticuerpo anti-CGRP (Ab6) tras una inyección en bolo i.v. en ratas macho Sprague-Dawley

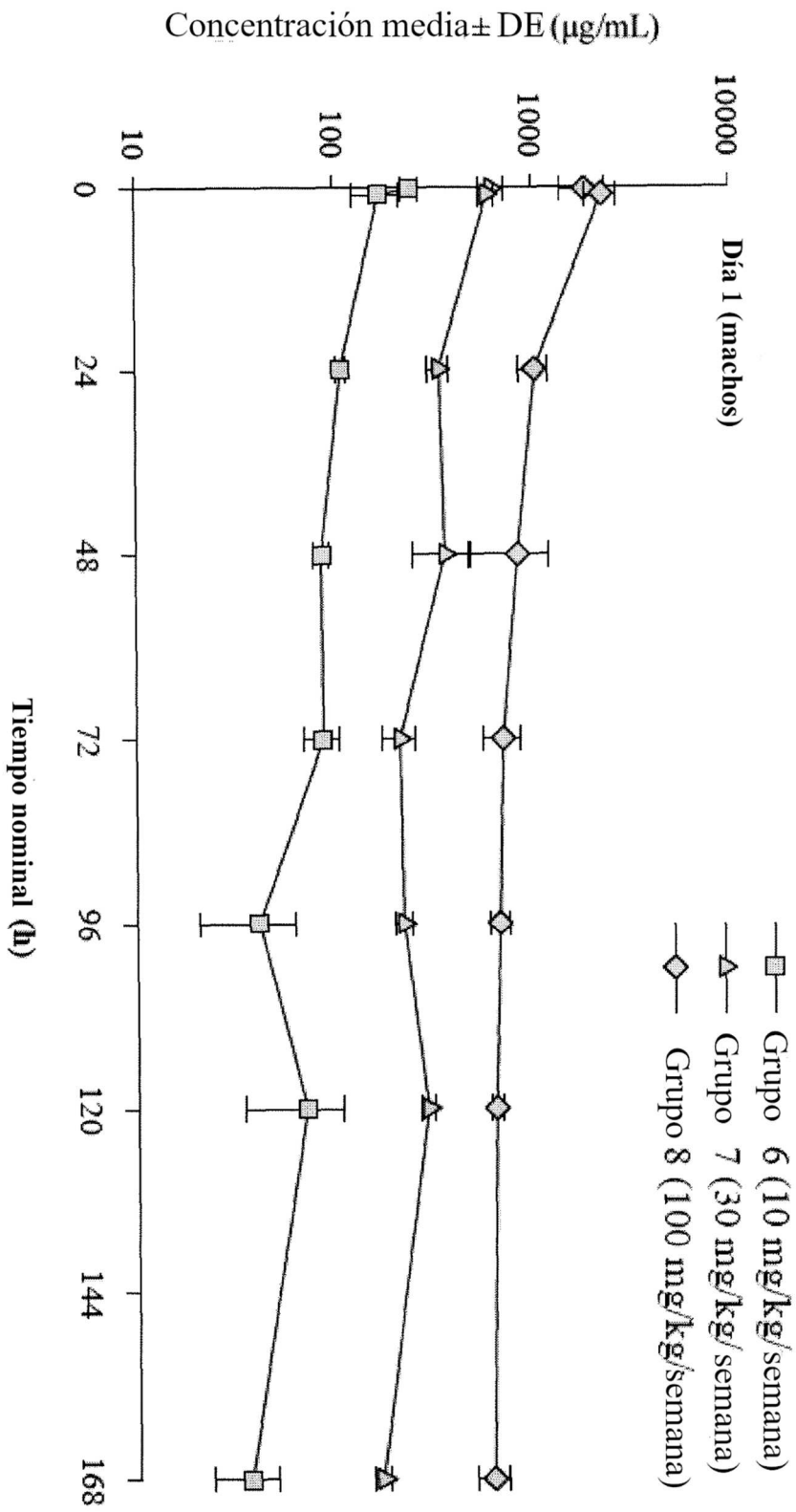


FIG. 18

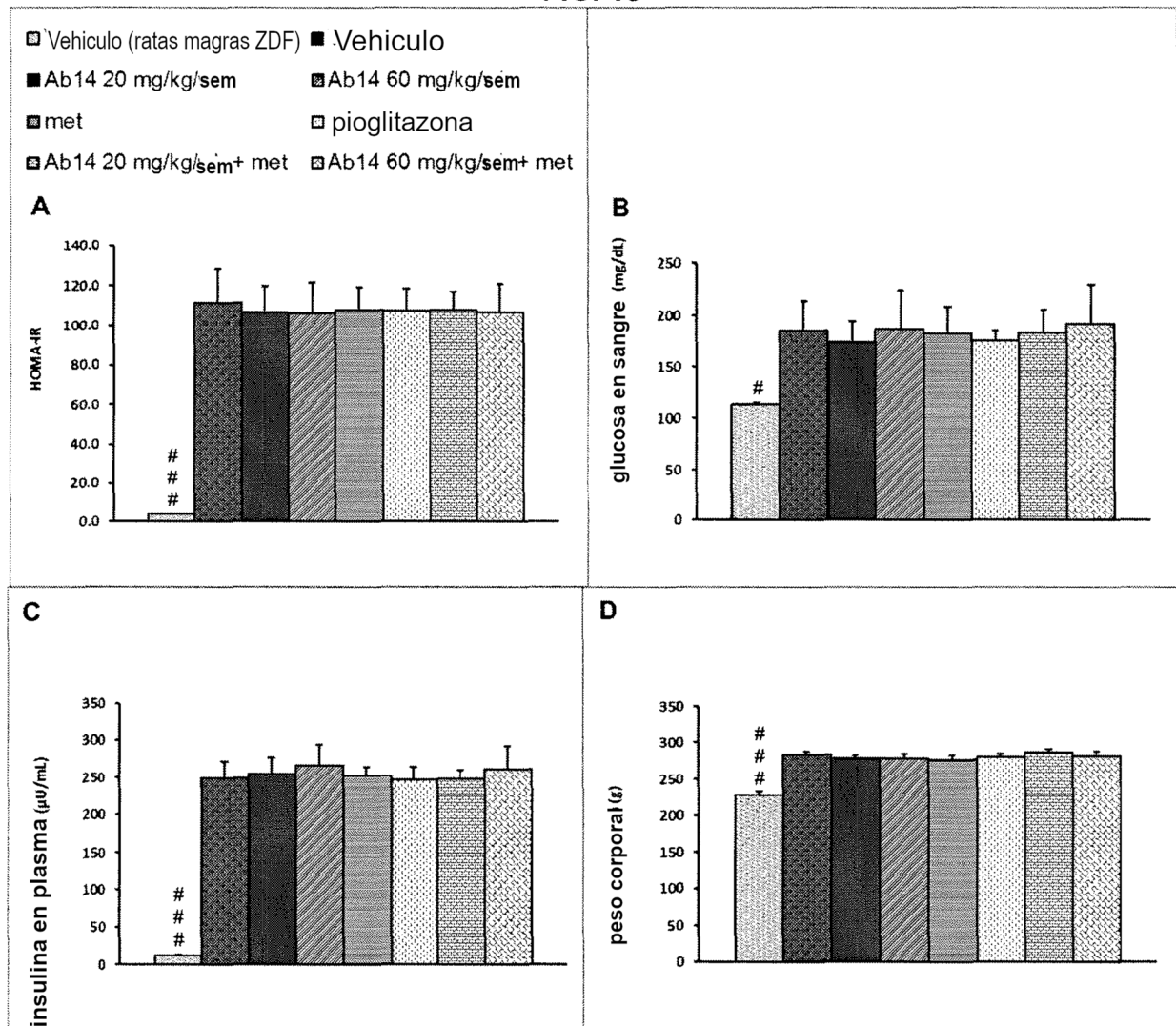




FIG. 19A

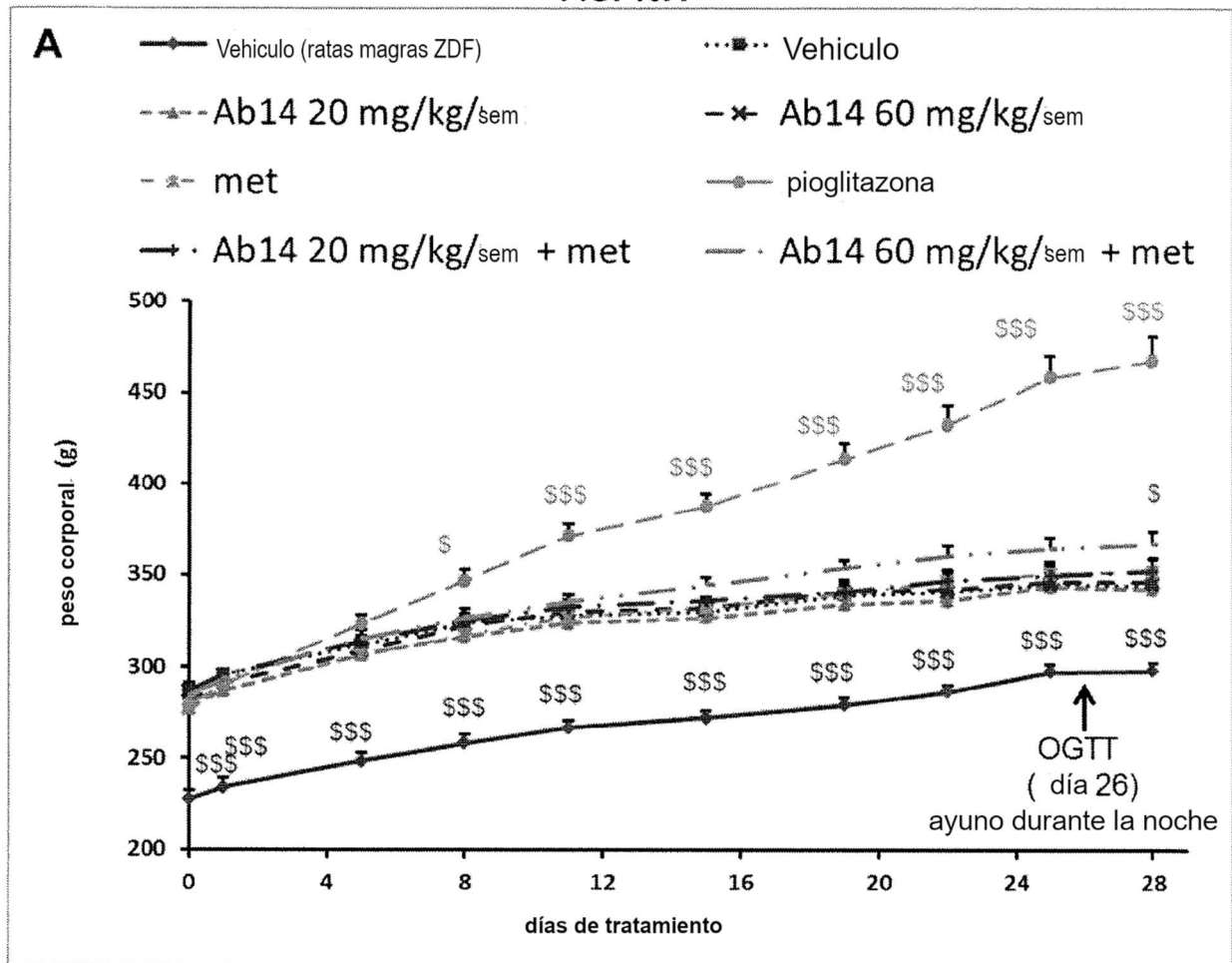


FIG. 19B

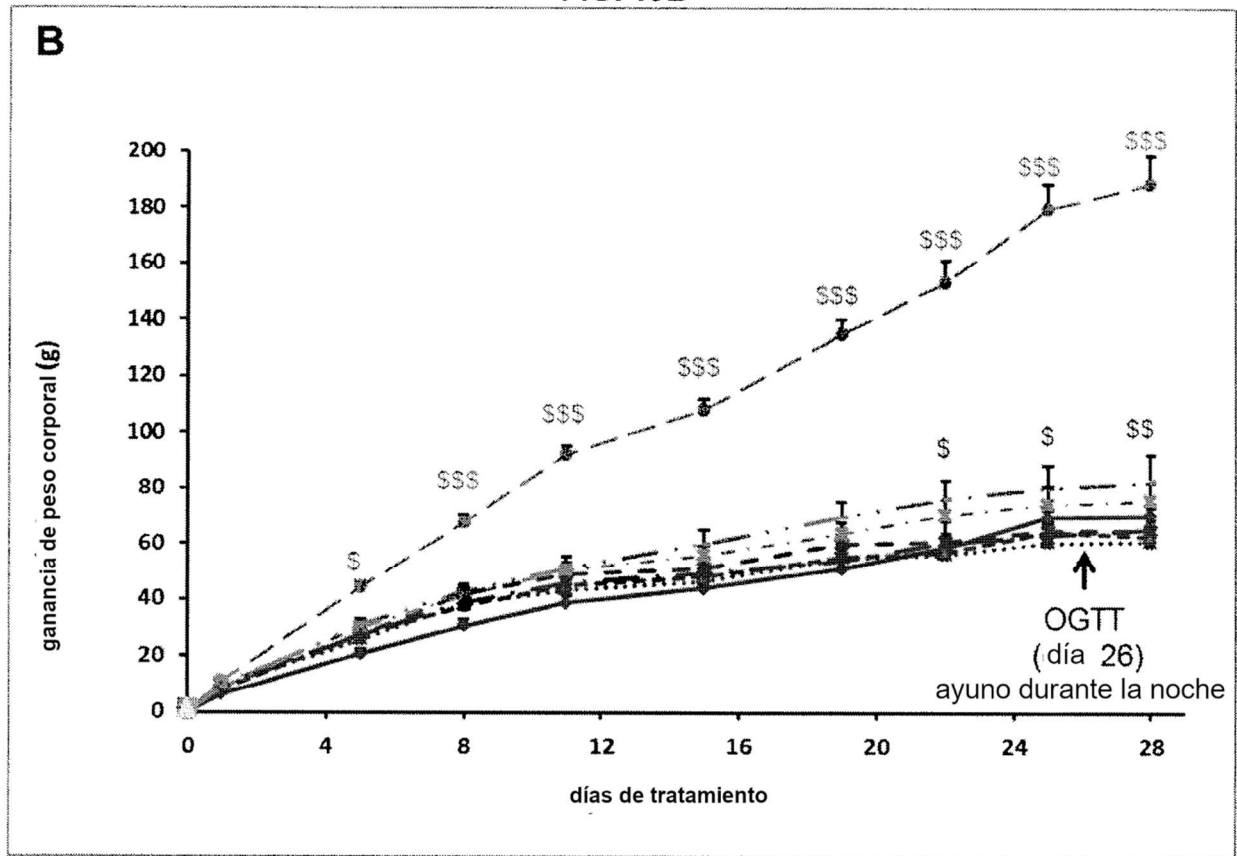


FIG. 20A

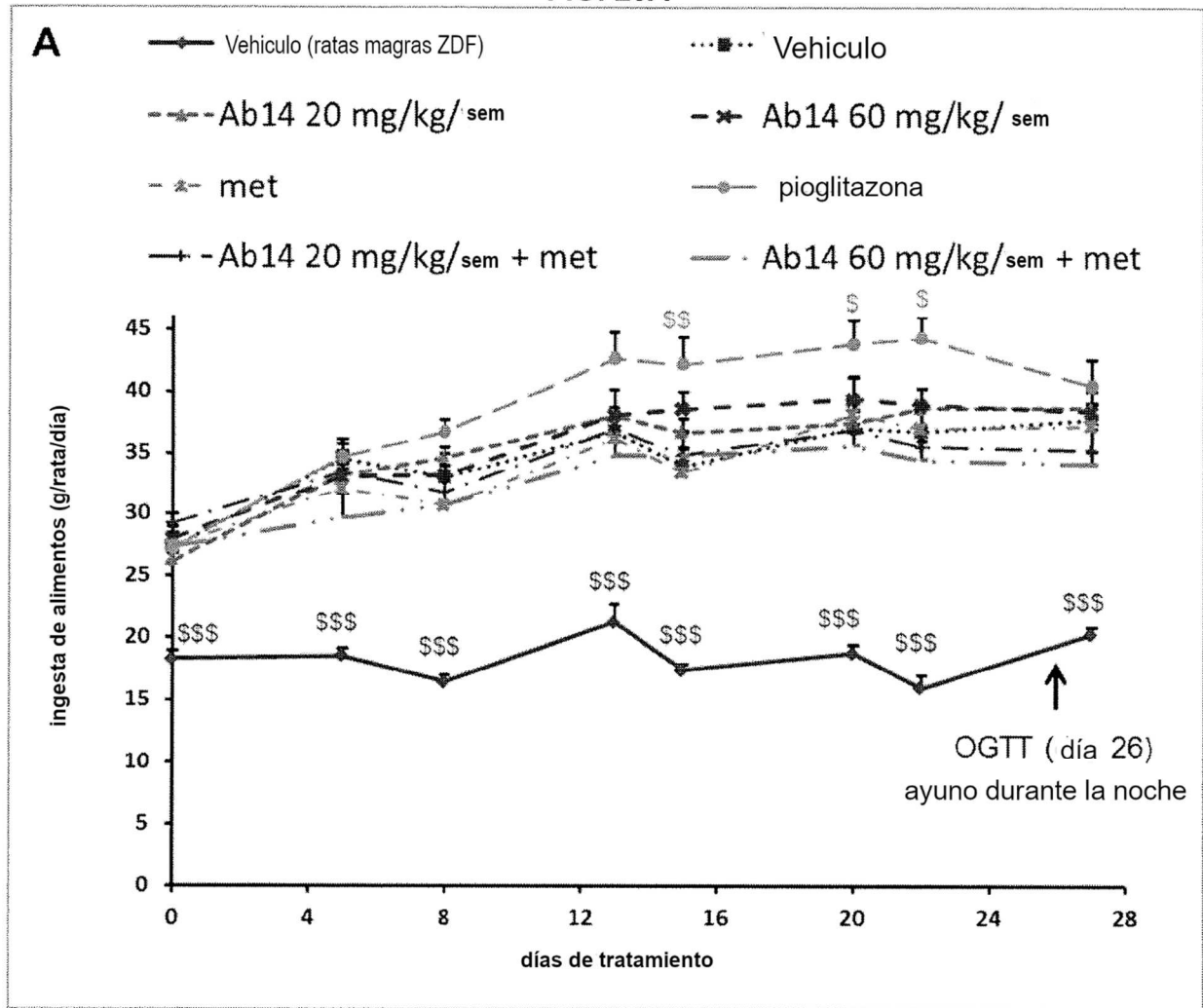
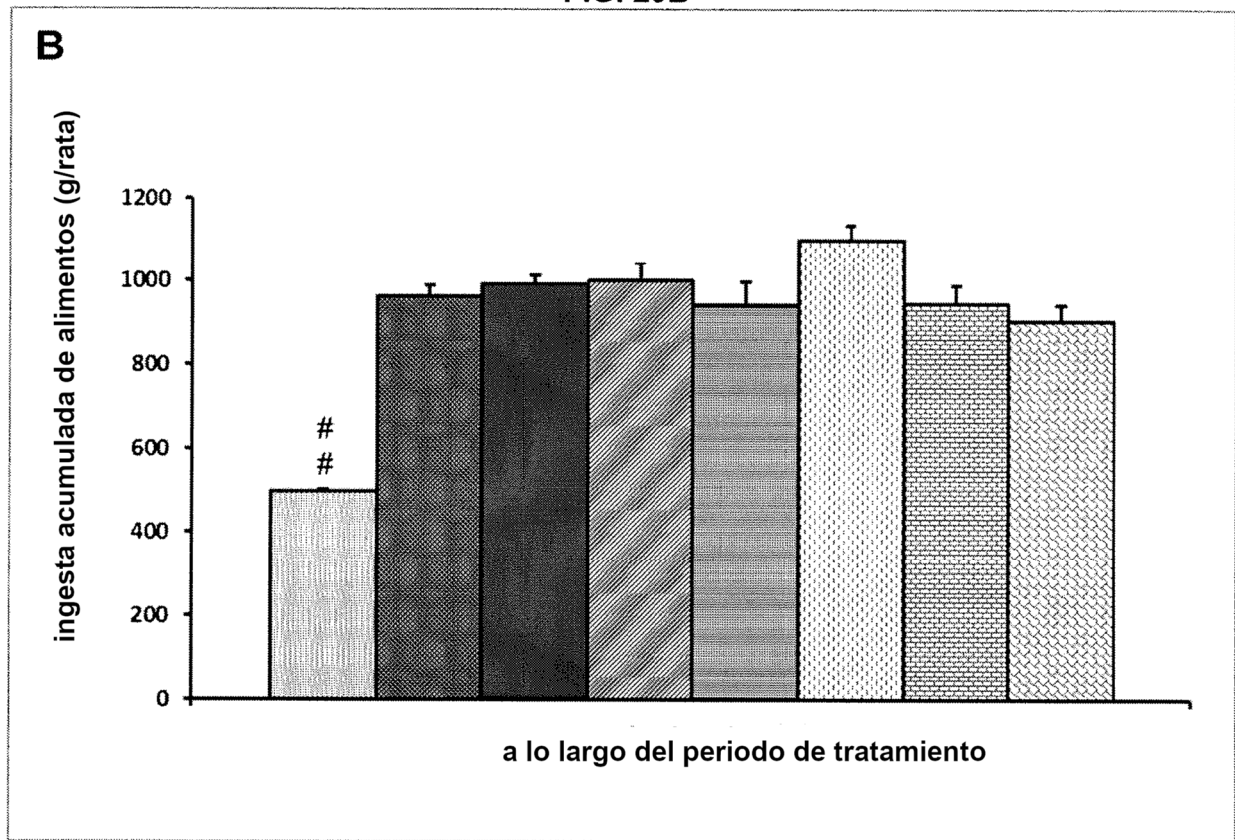
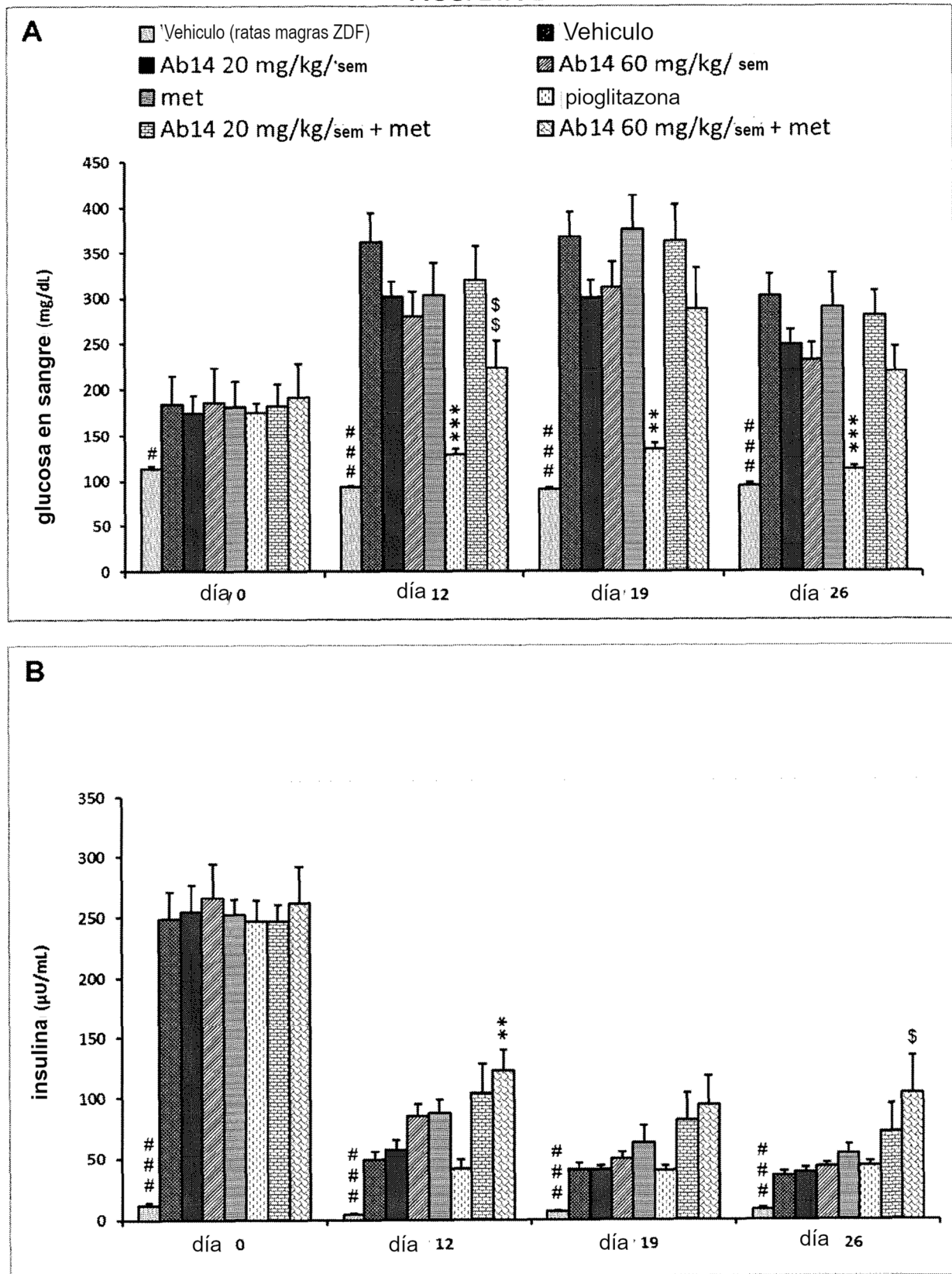


FIG. 20B



FIGS. 21A-B



FIGS. 21C-D

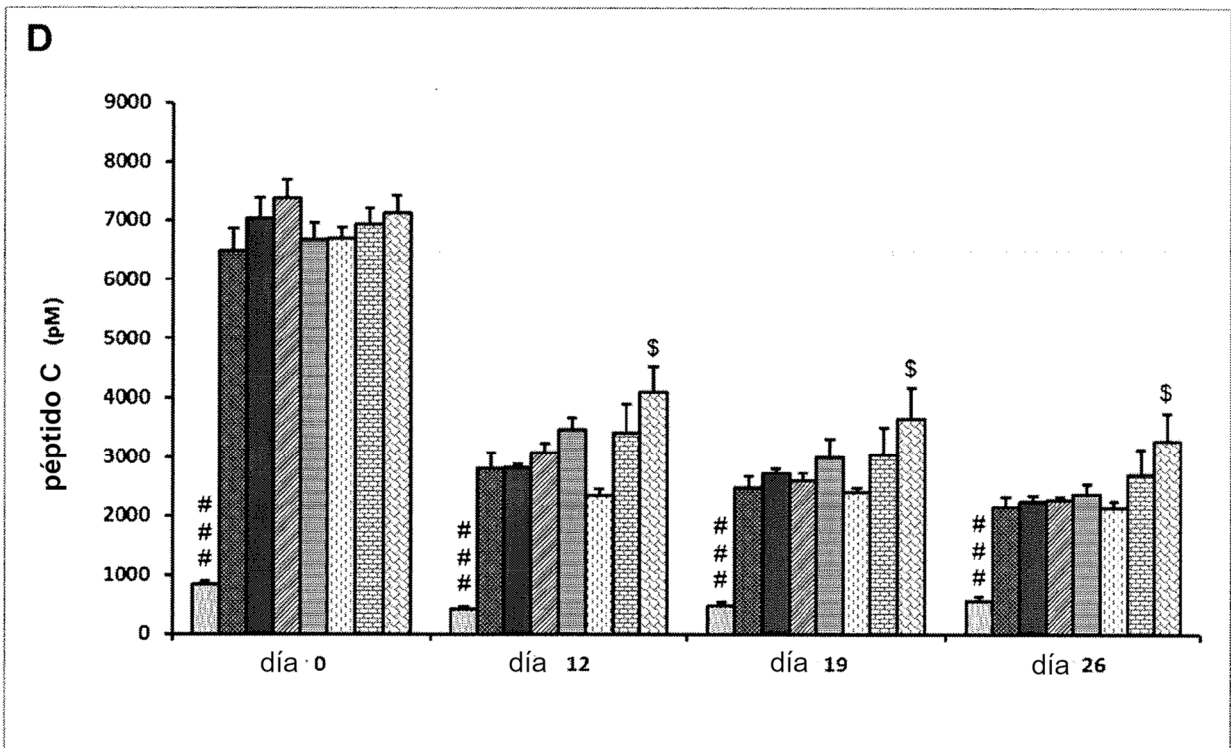
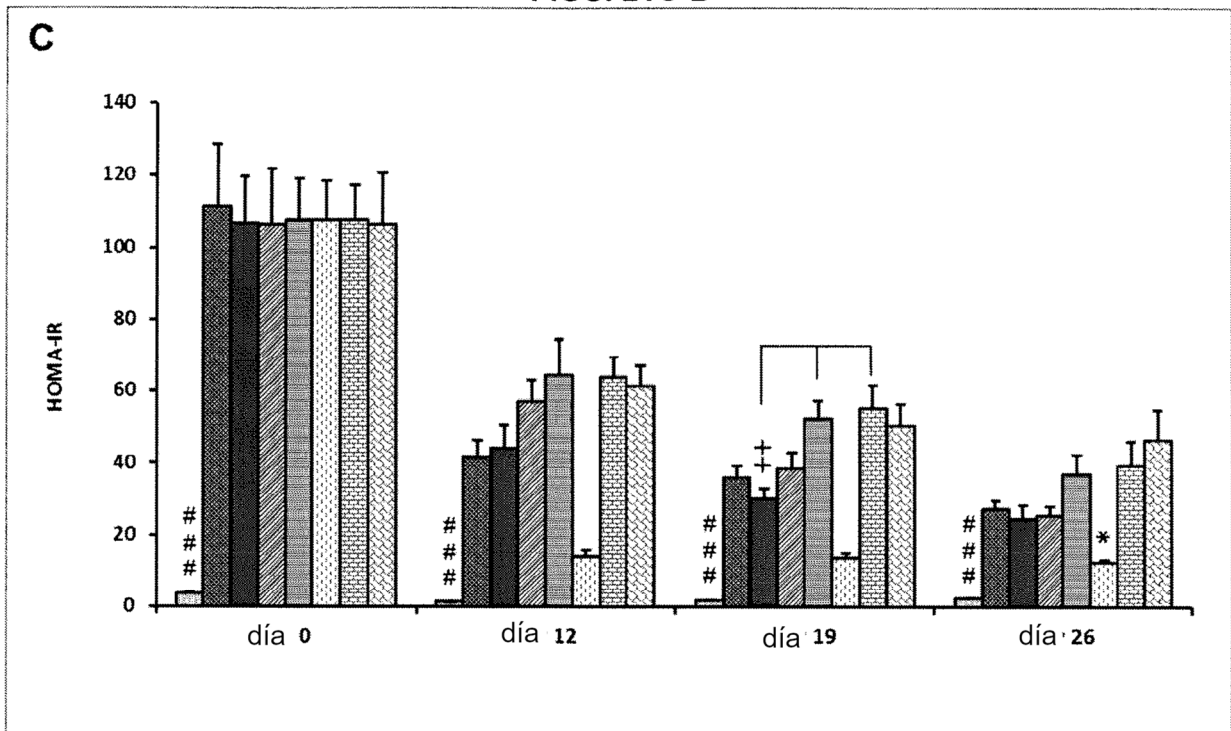
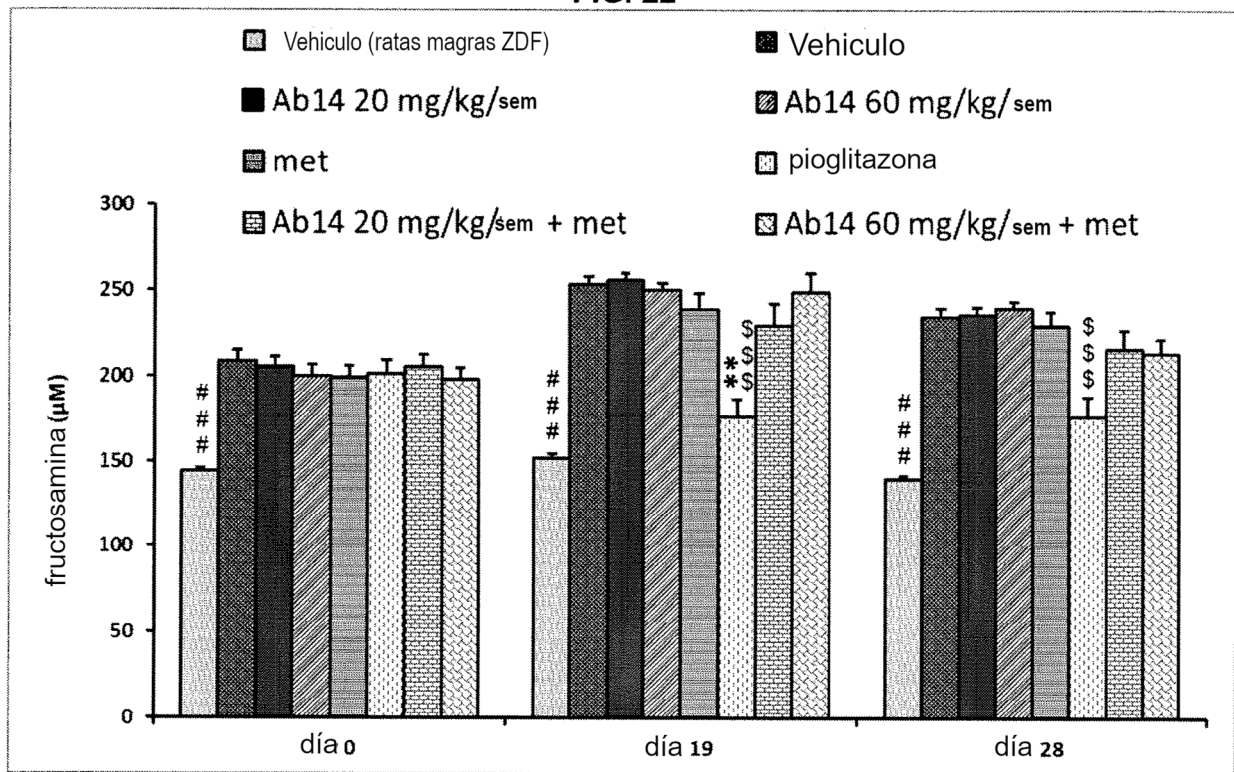


FIG. 22



**FIG. 23**

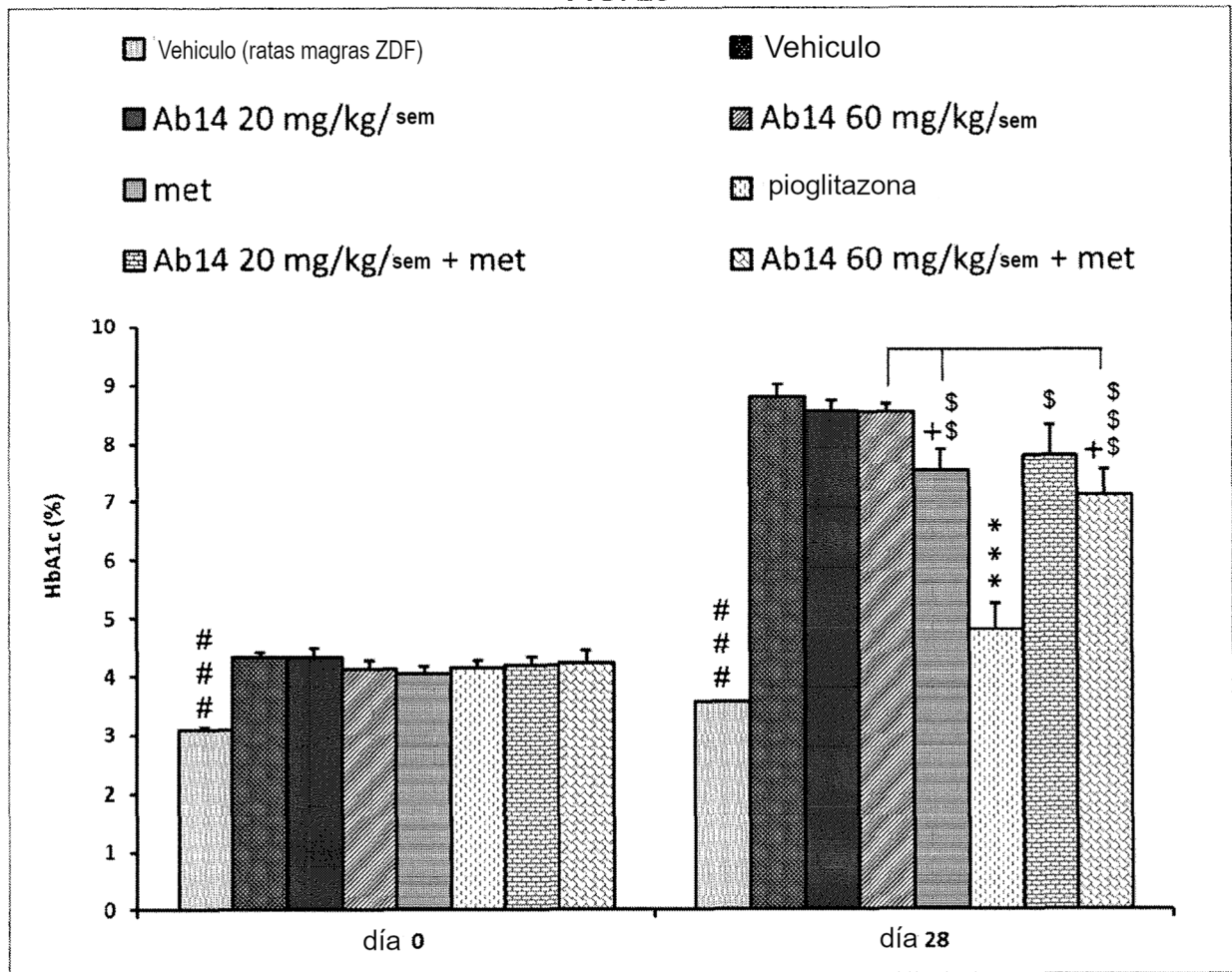




FIG. 24

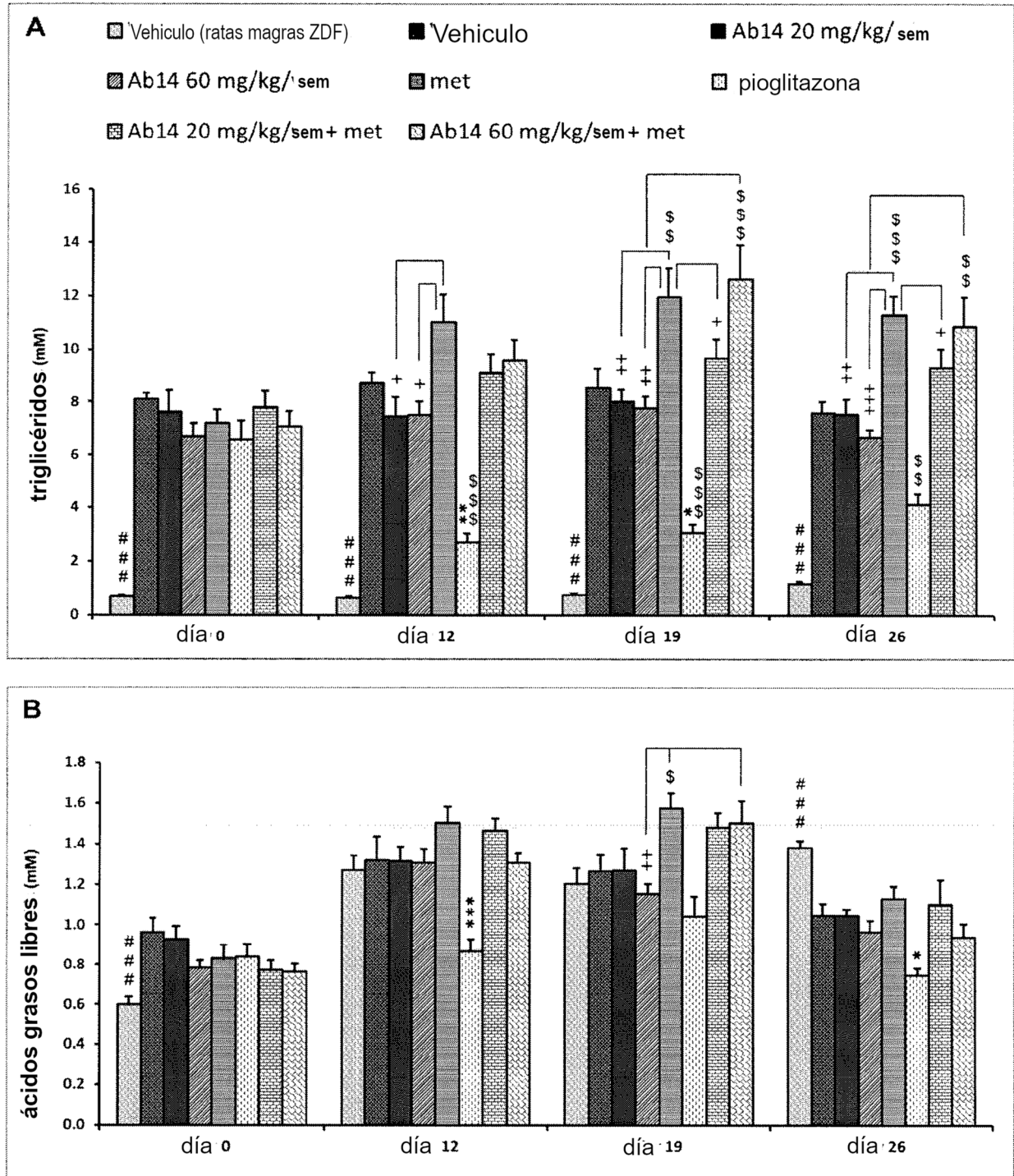


FIG. 25A

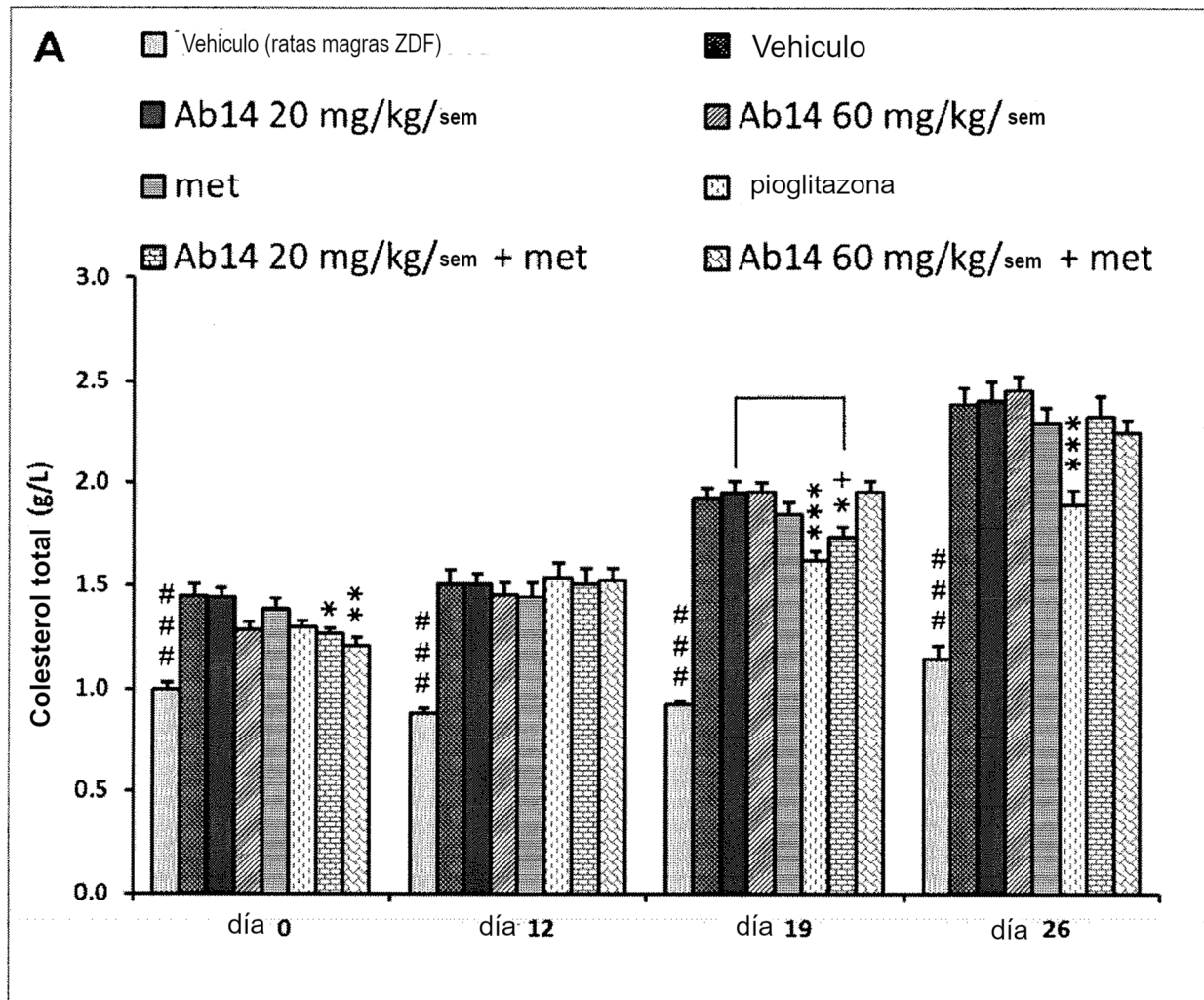


FIG. 25B

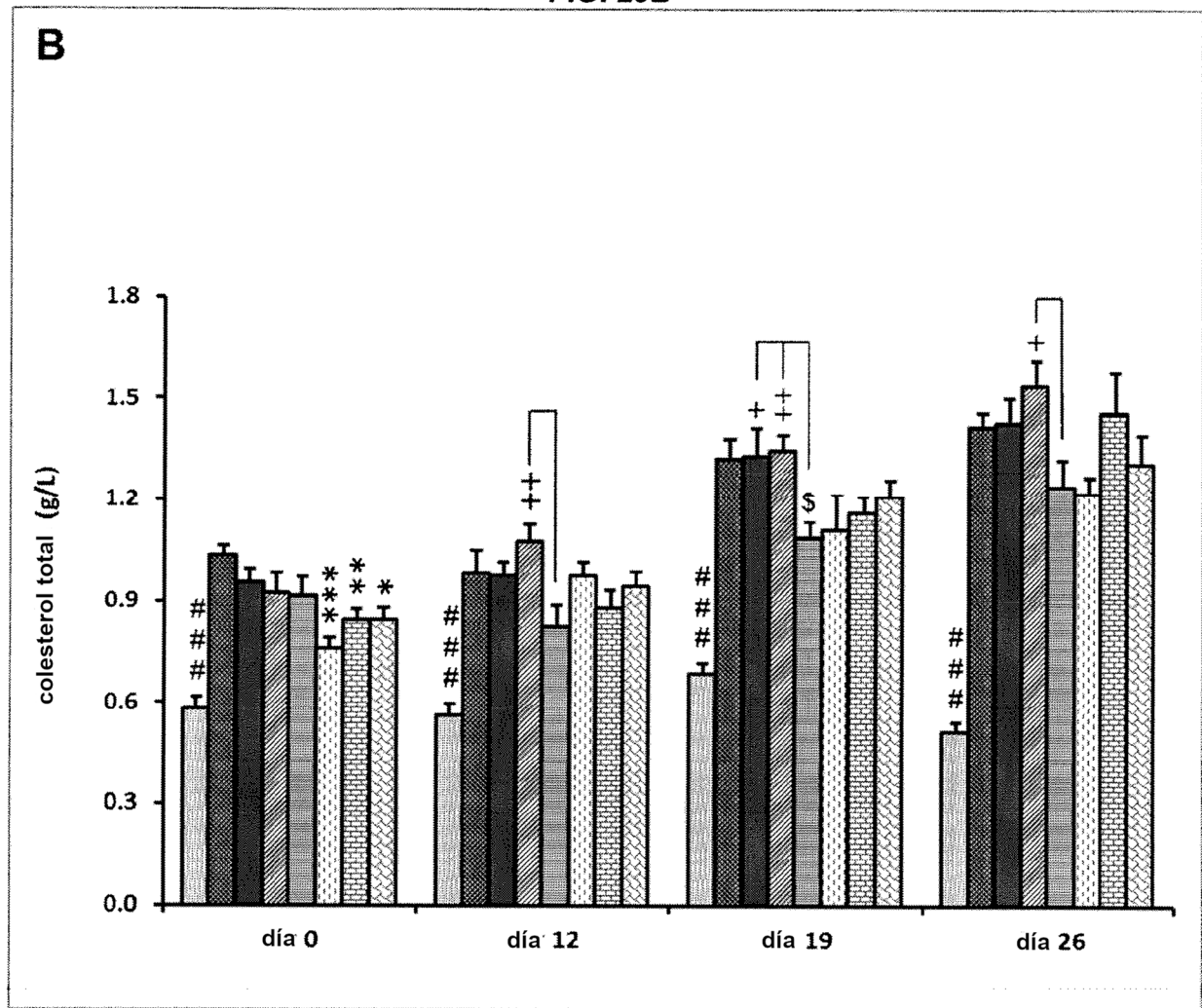


FIG. 25C

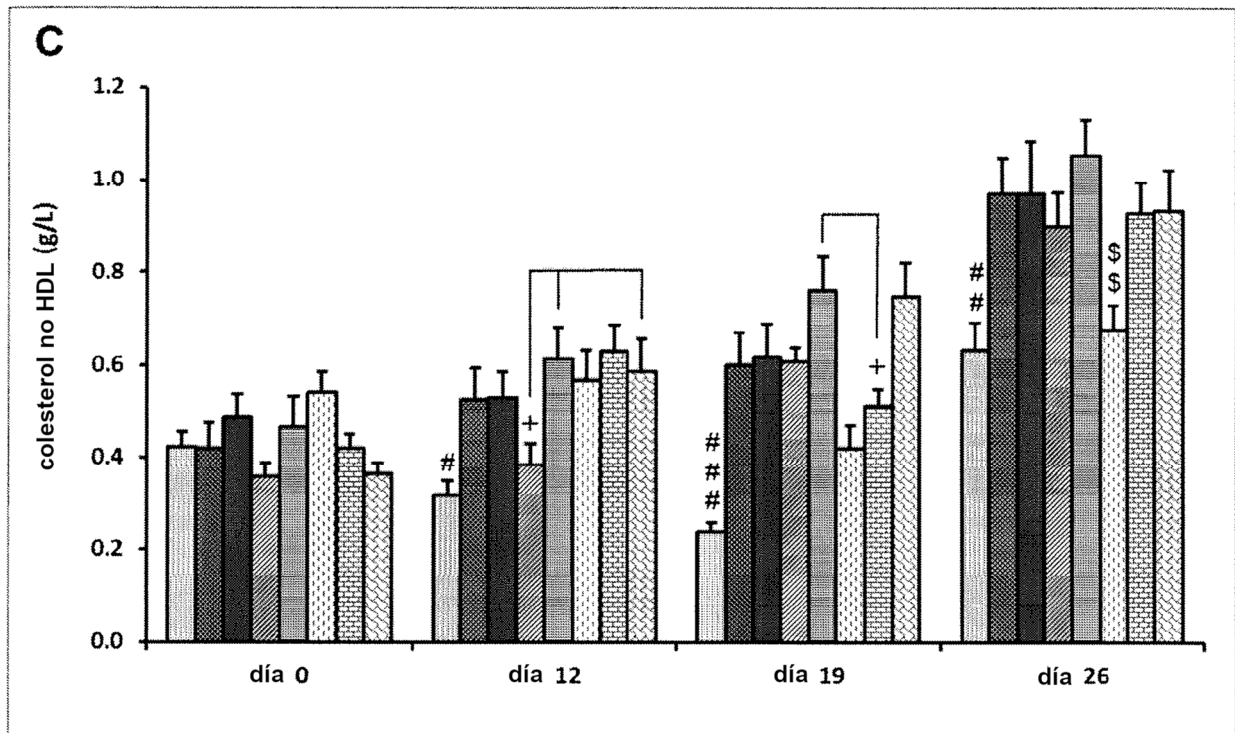


FIG. 26A

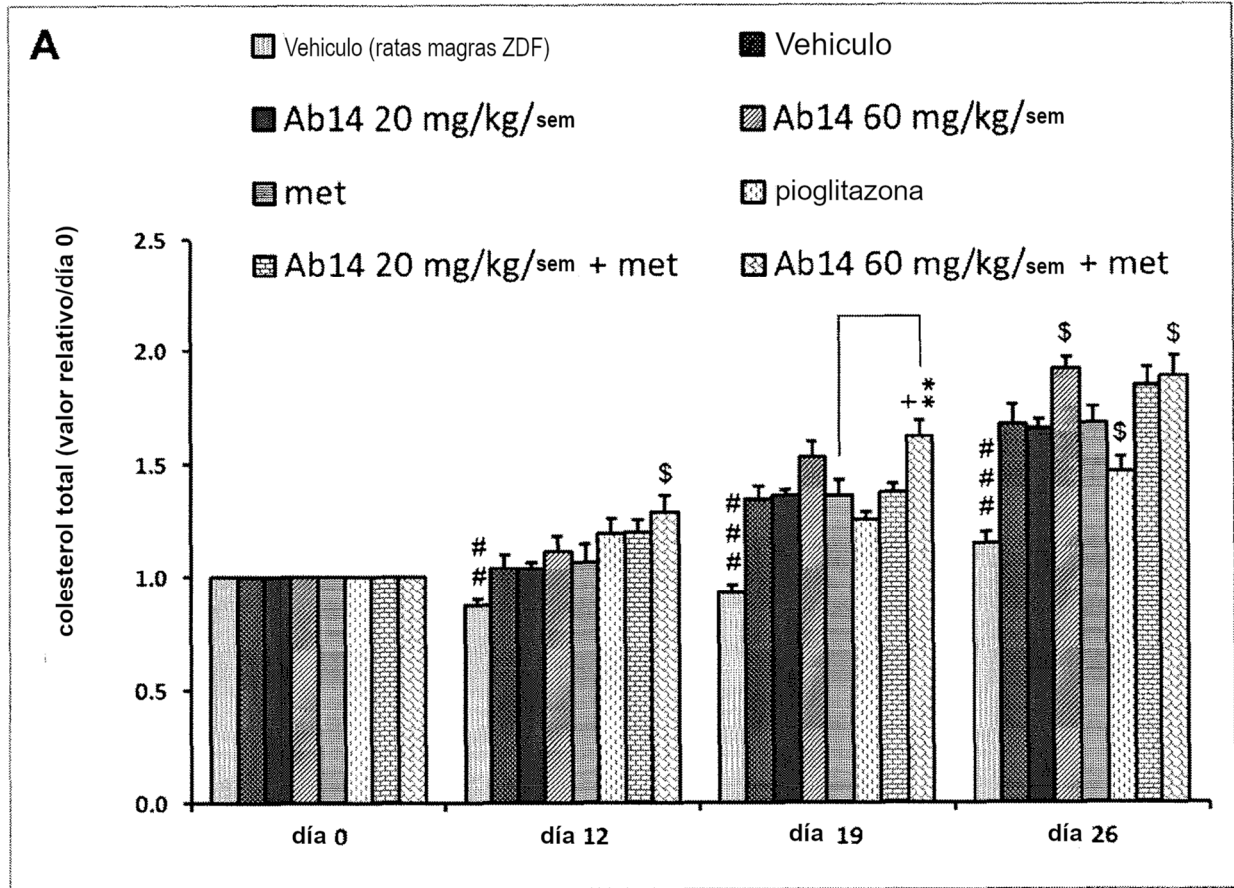


FIG. 26B

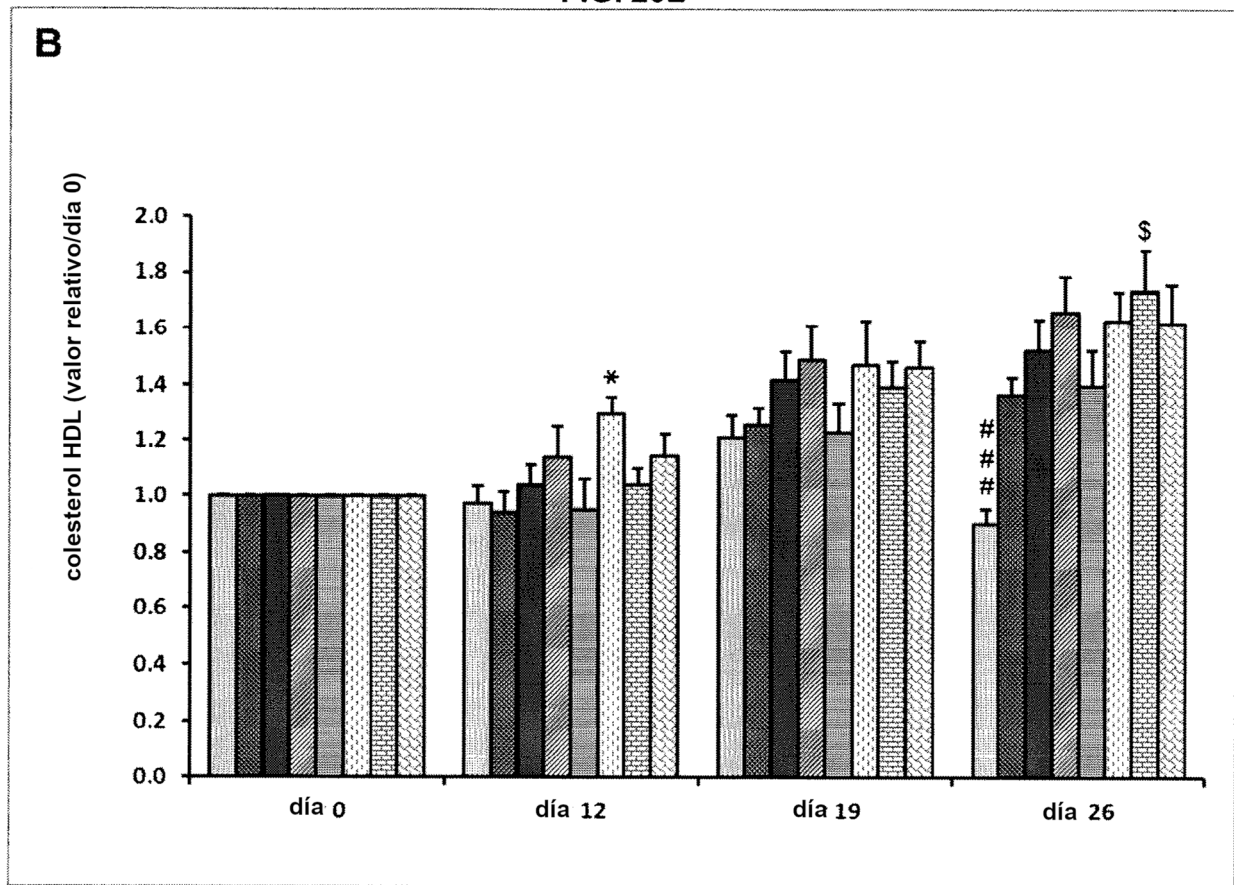


FIG. 26C

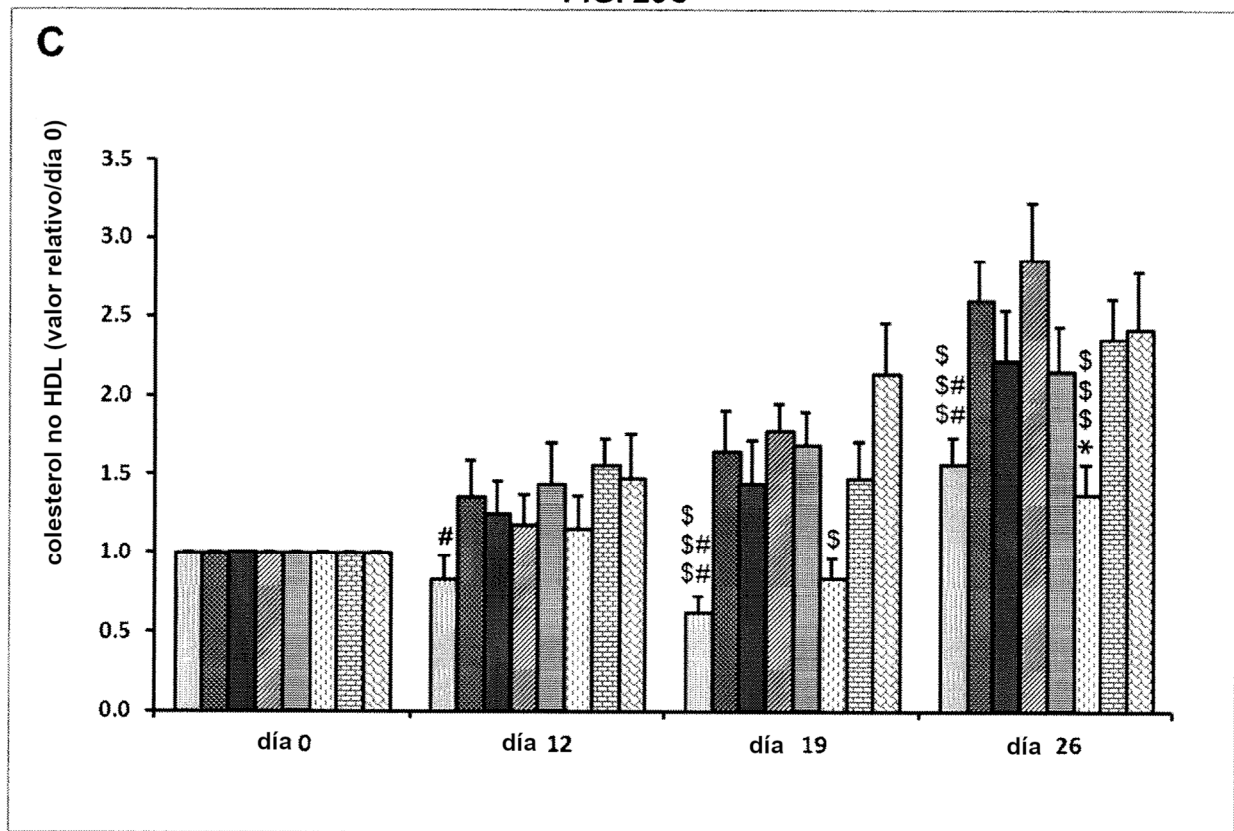


FIG. 27A

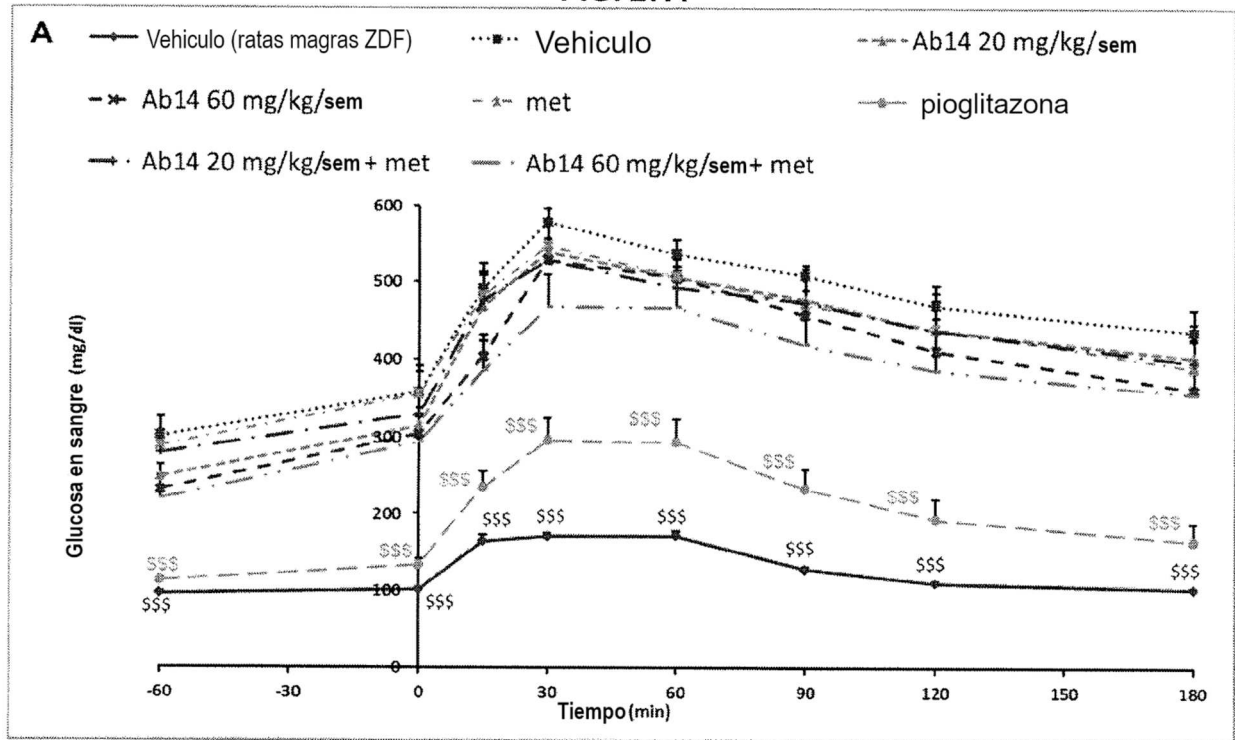




FIG. 27B

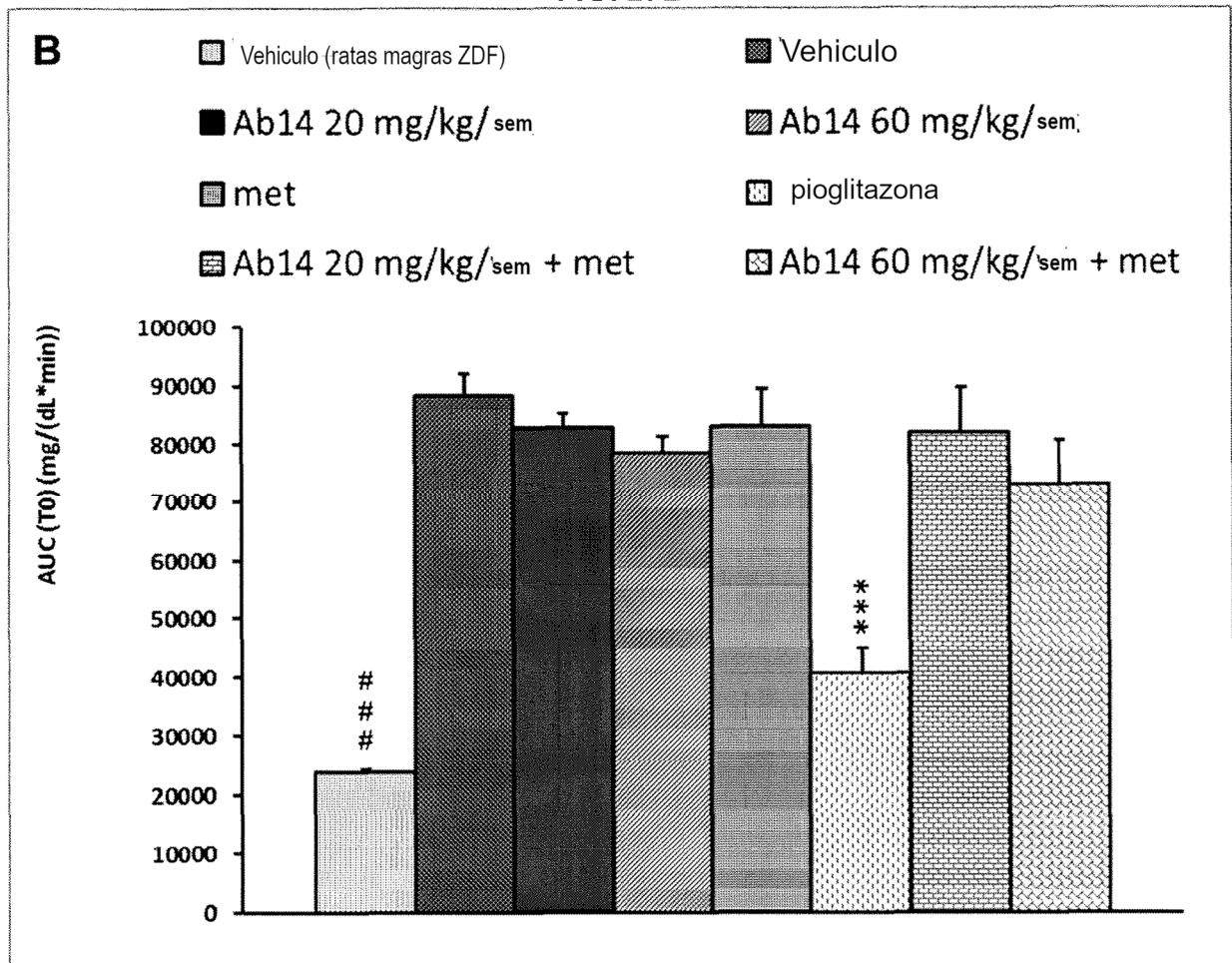


FIG. 27C

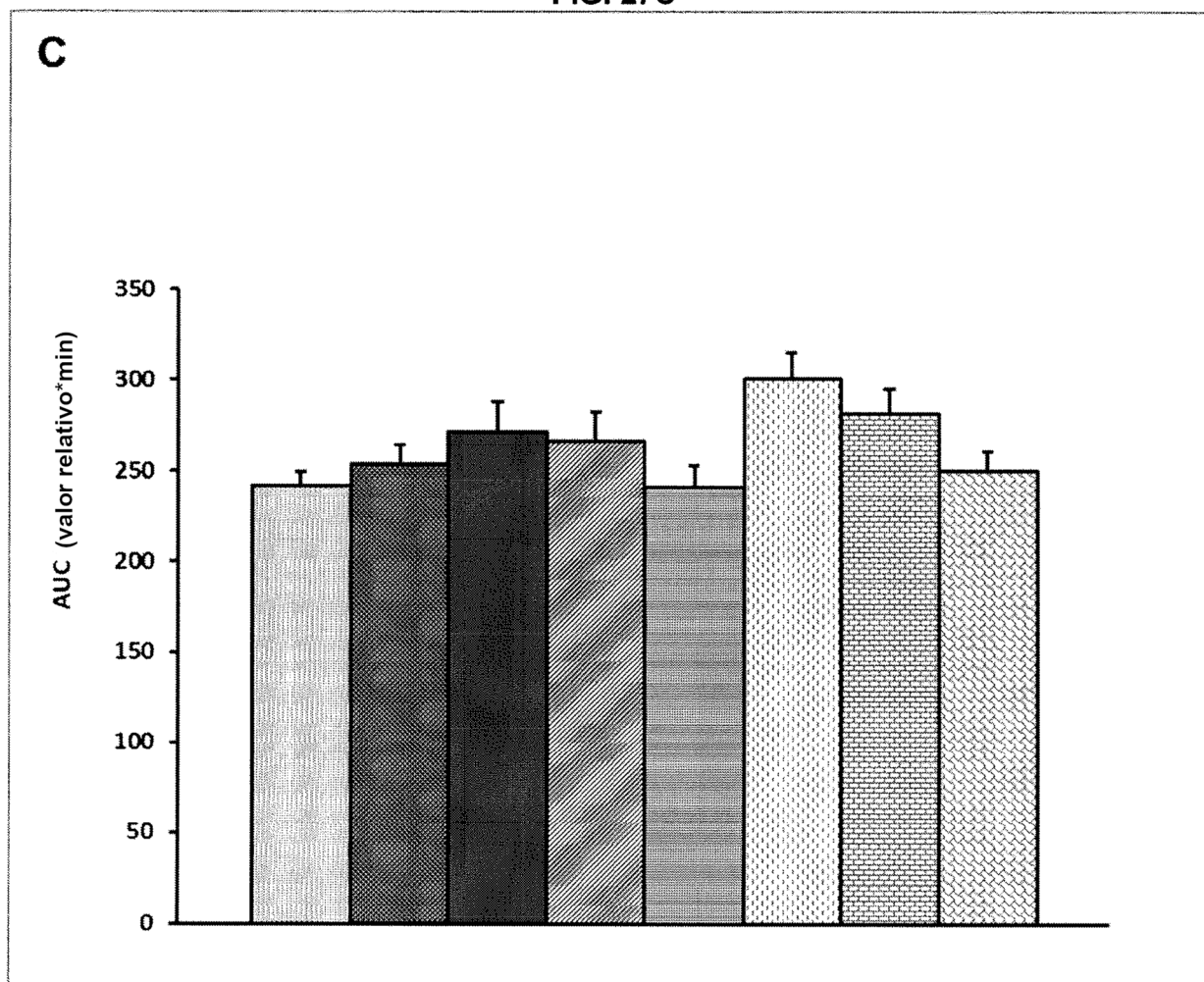


FIG. 28

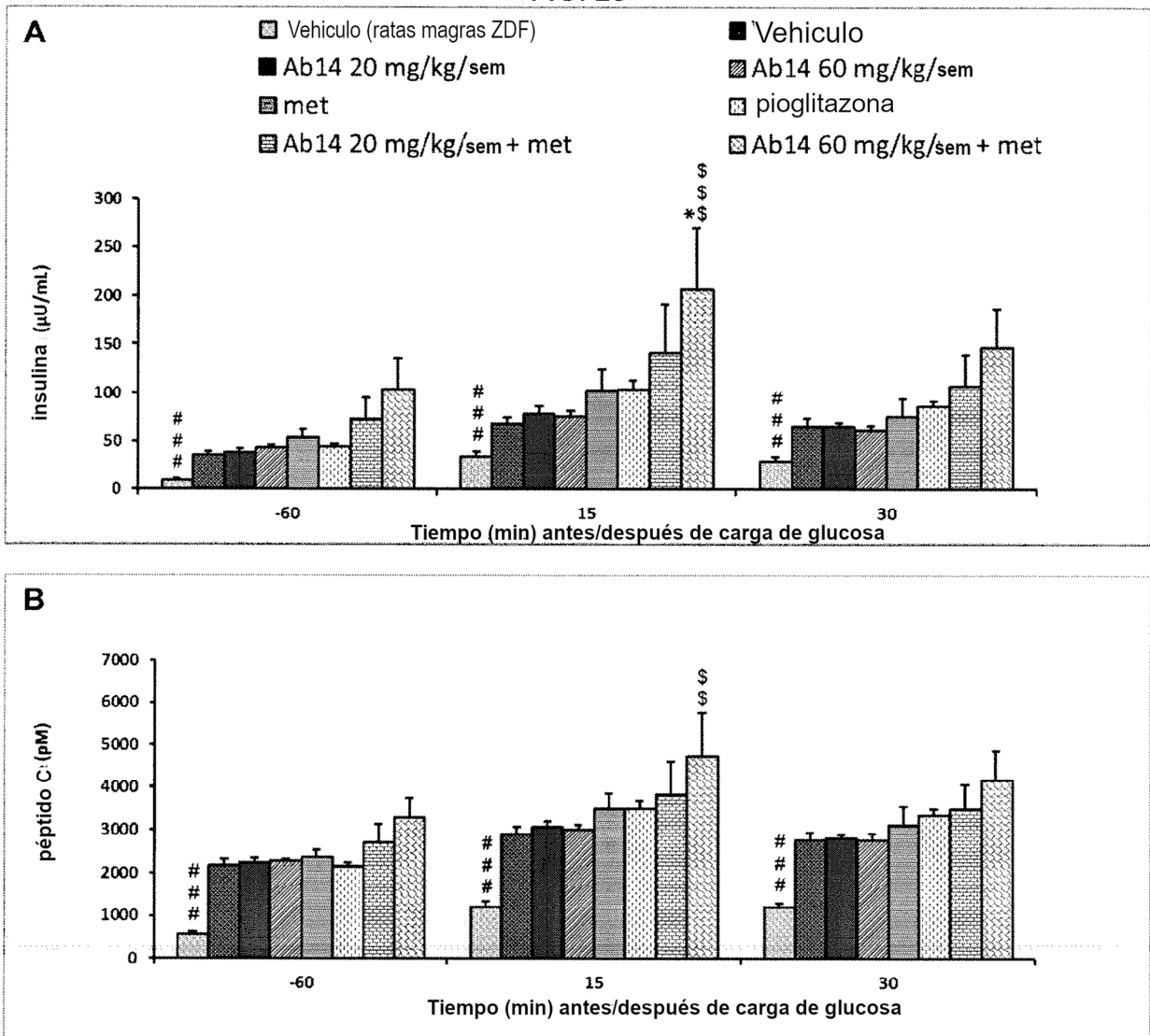
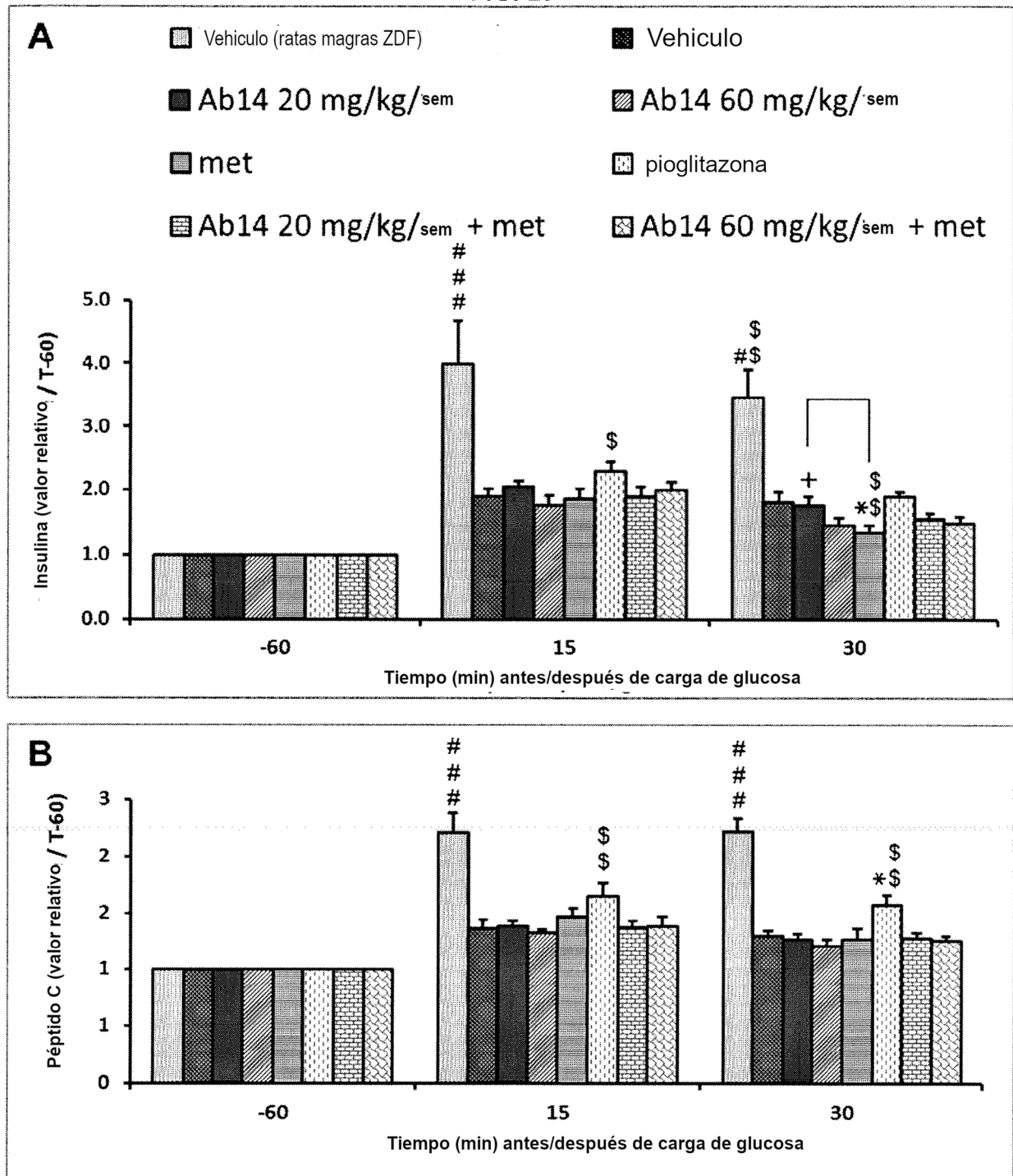


FIG. 29



FIGS. 30A-B

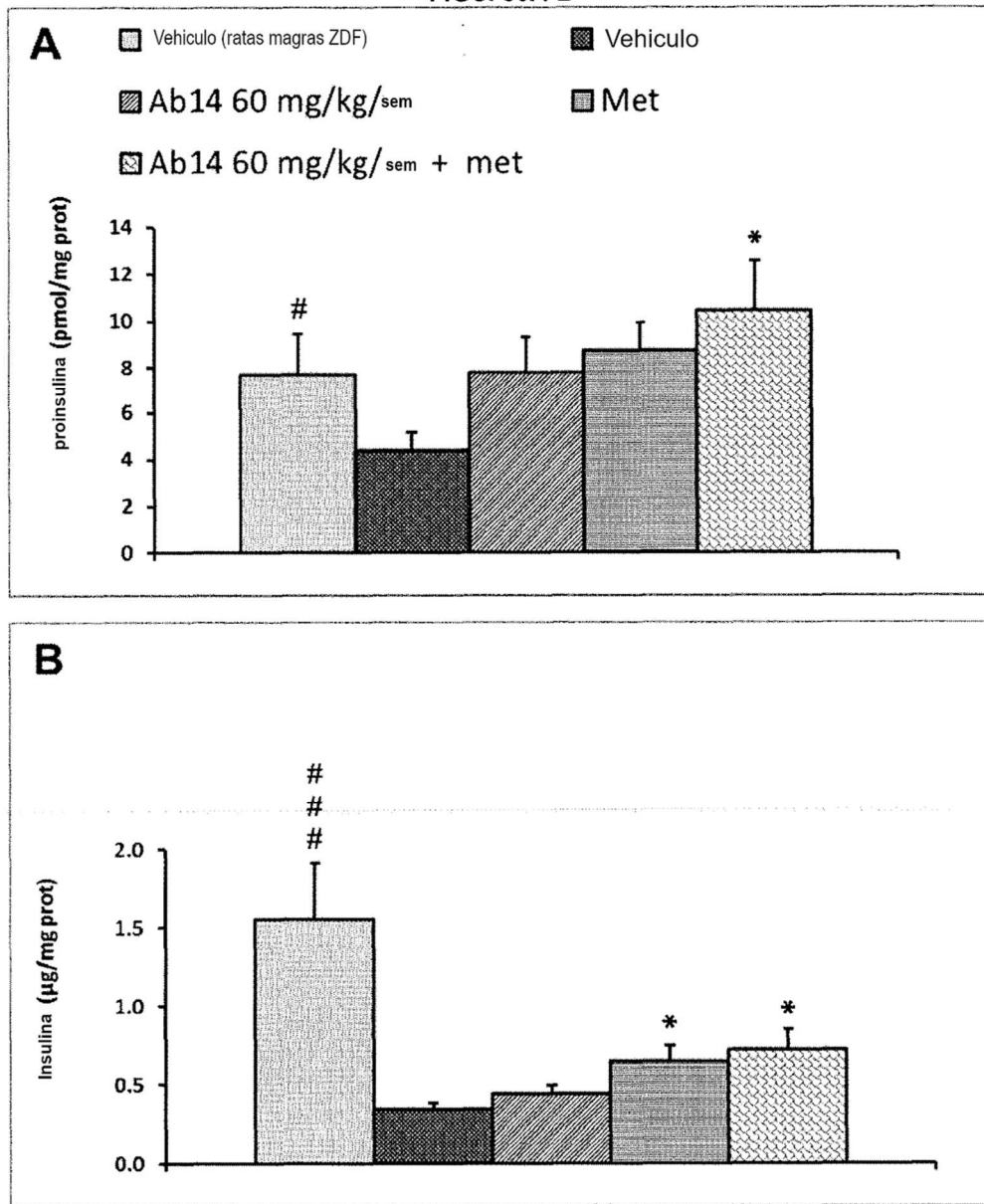


FIG. 30C

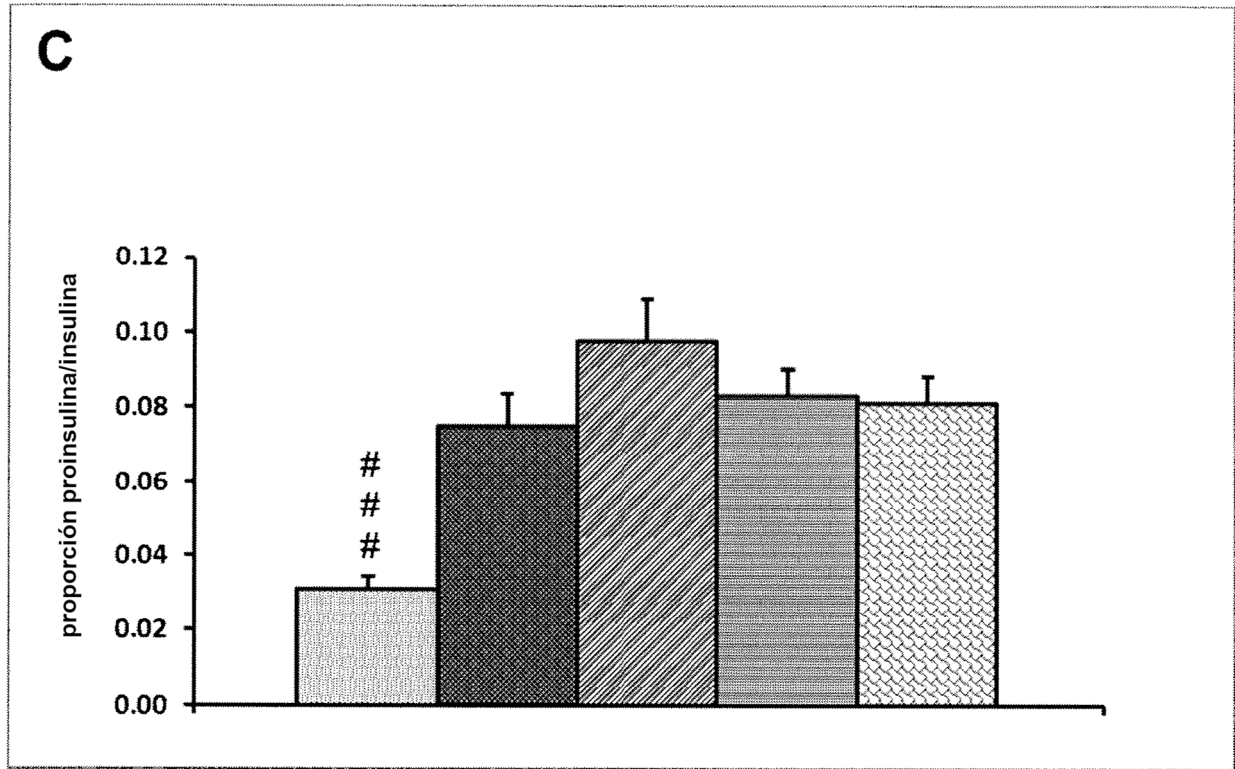


FIG. 31

