

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 848 376**

51 Int. Cl.:

C07K 16/18 (2006.01)

C07K 14/435 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2015 PCT/IB2015/002610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16079597**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2015 E 15837211 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 3221349**

54 Título: **Anticuerpos de tau humanizados en la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

19.11.2014 US 201462081809 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.08.2021

73 Titular/es:

**AXON NEUROSCIENCE SE (100.0%)
4, Arch Makariou & Kalogreon, Nicolaides Sea
View City, 5th Floor, office 506
6016 Larnaca, CY**

72 Inventor/es:

**NOVAK, MICHAL;
KONTSEKOVA, EVA;
KOVACECH, BRANISLAV y
SKRABANA, ROSTISLAV**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 848 376 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos de tau humanizados en la enfermedad de Alzheimer

5 **Campo de la invencion**

En la presente memoria se proporcionan anticuerpos humanizados contra tau de humano que son capaces de discriminar entre tau normal (sana) y patológica (asociada a enfermedad).

10 **Antecedentes de la invencion**

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que destruye las estructuras cerebrales superiores, tales como aquellas implicadas en la memoria y la cognición. La enfermedad lleva a déficits en la función cognitiva y deterioros en la memoria, aprendizaje, lenguaje, y en la capacidad para desempeñar movimientos intencionales y con propósito. Existe una necesidad respecto a métodos y composiciones eficaces para el tratamiento y la profilaxis de AD.

La AD se caracteriza histológicamente por la presencia de placas extraneuronales y ovillos neurofibrilares intracelulares y extracelulares en el cerebro. Las placas están constituidas principalmente por amiloide β ($A\beta$), mientras que los ovillos comprenden formas patológicas de tau, tales como confórmers de tau patológica y sus agregados. Un papel reconocido para tau en la patología de AD ha sido demostrado en numerosos estudios. Por ejemplo, Braak demostró que la correlación más cercana para neurodegeneración de AD es la presencia de ovillos de tau, y no de las placas de amiloide (Braak, H., *et al.* Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239 - 259 (1991)).

Tau pertenece a una familia de proteínas intrínsecamente desordenadas, caracterizadas por la ausencia de una estructura tridimensional rígida en su ambiente fisiológico (Skrabana et al., 2006). Sin embargo, el truncamiento e hiperfosforilación de tau puede causar transformaciones patológicas desde un estado intrínsecamente desordenado hasta estructuras múltiples desestructuradas solubles e insolubles, incluyendo filamentos helicoidales pareados (PHFs) y otros agregados (Wischik, C.M., Novak, M., Edwards, P.C., Klug, A., Tichelaar, W., Crowther, R.A. (1988). Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease, *Proc Natl Acad Sci USA* 85,4884-8; Wischik, C.M., Novak, M., Thøgersen, H.C., Edwards, P.C., Runswick, M.J., Jakes, R., Walker, J.E., Milstein, C., Roth, M., Klug, A. (1988). Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer disease, *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 4506-10; Novak et al., 1993; Skrabana et al., 2006; Zilka, N., *et al.* Chaperone-like Antibodies Targeting Misfolded Tau Protein: New Vistas in the Immunotherapy of Neurodegenerative Foldopathies. *Journal of Alzheimer's disease* 15 (2008) 169-179; Kovacech B, Novak M. (2010). Tau truncation is a productive posttranslational modification of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res Dec*;7(8):708-16; Kovacech B, Skrabana R, Novak M. (2010). Transition of tau protein from disordered to misordered in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 7: 24-27). Estos cambios estructurales llevan a una ganancia de función tóxica, a una pérdida de función fisiológica de la proteína nativa, o ambas (Zilka et al., 2008; Kovacech B, Novak M. (2010). Tau truncation is a productive posttranslational modification of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res Dec*;7(8):708-16; Kovacech B, Skrabana R, Novak M. (2010). Transition of tau protein from disordered to misordered in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 7: 24-27).).

La función fisiológica de tau está en mediar el ensamblado de los monómeros de tubulina en microtúbulos que constituyen la red de microtúbulos neuronales (Buee, L., Bussiere, T., Buee-Scherrer, V., Delacourte, A., Hof, P.R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research. Brain Research Reviews*. 33, 95-130). Tau se une a los microtúbulos a través de regiones repetitivas localizadas en la porción C-terminal de la proteína. Butner KA, Kirschner MW. 1991. Tau protein binds to microtubules through a flexible array of distributed weak sites. *J Cell Biol* 115: 717-730; Lee G, Neve RL, Kosik KS. 1989. The microtubule binding domain of tau protein. *Neuron* 2: 1615-1624. Estos dominios de repetición (R1-R4), no son idénticos uno con respecto al otro, pero comprenden 31-32 aminoácidos altamente conservados (Taniguchi T, Sumida M, Hiraoka S, Tomoo K, Kakehi T, Minoura K, Sugiyama S, Inaka K, Ishida T, Saito N, Tanaka C 2005 (Effects of different anti-tau antibodies on tau fibrillogenesis: RTA-1 and RTA-2 counteract tau aggregation. *FEBS Lett* 579:1399-1404; Taniguchi S, Suzuki N, Masuda M, Hisanaga S, Iwatsubo T, Goedert M, Hasegawa M. Inhibition of heparin-induced tau filament formation by phenothiazines, polyphenols, and porphyrins. *J Biol Chem* 280:7614-7623 (2005)). En el cerebro humano, existen seis isoformas únicas de tau, las cuales difieren una de la otra en la presencia o ausencia de ciertos aminoácidos en la porción N-terminal de tau, en combinación ya sea con tres (R1, R3, y R4) o cuatro (R1-R4) dominios de repetición, en el extremo C-terminal de la proteína. Ver también la figura 1, la cual muestra las seis isoformas de humano (2N4R, 1N4R, 2N3R, 0N4R, 1N3R, y 0N3R SEC ID nº 151-156, respectivamente, en orden de aparición).). Se ha propuesto que la parte más potente de tau para inducir la polimerización de microtúbulo es la región de las secuencias 306-VQIVYK-311 (SEC ID Nº: 146) y 274-KVQIINKK-281 (SEC ID Nº: 144), que traslapan R1-R2. (von Bergen M, Friedhoff P, Biernat J, Heberle J, Mandelkow EM, Mandelkow E. 2000. Assembly of tau protein into Alzheimer paired helical filaments depends on a local sequence motif ((306)VQIVYK(311)) forming beta structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 5129-5134.) Id.

Además, las funciones patológicas y fisiológicas de tau parecen ser influenciadas por la conformación estructural específica, y la estructura intrínsecamente desordenada, adoptada por las isoformas de la proteína de longitud completa y sus fragmentos. Por ejemplo, Kontsekova et al. describen una región conformacional (que abarca los residuos 297-IKHVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSCGSL-325 (SEC ID N°: 145) dentro de ciertas moléculas de tau truncadas la cual presenta una relación significativa con la función de dichas moléculas de tau truncadas en el ensamblado de microtúbulo documento (WO 2004/007547).

Además de sus roles fisiológicos, se cree que las repeticiones de tau participan en la formación de agregados de tau patológicos y otras estructuras. Por lo tanto, existe la necesidad de estrategias terapéuticas y de diagnóstico dirigidas a tau que sean capaces de discriminar entre las actividades fisiológicas y patológicas mediadas por la región de repetición de unión a microtúbulo. Por ejemplo, el núcleo resistente a pronasa de los filamentos helicoidales pareados (PHFs) patológicos consiste en las regiones de unión a microtúbulo de las isoformas de tau de 3 y 4 repeticiones (Jakes, R., Novak, M., Davison, M., Wischik, C.M. (1991). Identification of 3- and 4-repeat tau isoforms within the PHF in Alzheimer's disease. *EMBO J* 10, 2725-2729; Wischik, et al. 1988a; Wischik, et al. 1988b). Además, Novak et al. mostraron que el núcleo resistente a proteasa de los PHFs, el cual es de 93-95 aminoácidos de longitud, está restringido a tres repeticiones en tándem (Novak, M., Kabat, J., Wischik, C.M. (1993). Molecular characterization of the minimal protease resistant tau unit of the Alzheimer's disease paired helical filament. *EMBO J* 12, 365-70). Von Bergen et al. determinaron un péptido de tau mínimo/motivo de interacción (306-VQIVYK-311; SEC ID N°: 146), así como un segundo sitio en tau (275-VQIINK-280) (SEC ID N°: 147), el cual forma láminas beta y se describen como potencialmente responsables de iniciar la formación de PHFs, un agregado de tau patológico (von Bergen M, Friedhoff P, Biernat J, Heberle J, Mandelkow EM, Mandelkow E. 2000. Assembly of tau protein into Alzheimer paired helical filaments depends on a local sequence motif ((306)VQIVYK(311)) forming beta structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 5129-5134; EP 1214598; WO 2001/18546). Ver la figura 2 para un mapa funcional de tau. Por consiguiente, las estrategias actuales apuntan a generar fármacos antiagregación que no alteran el papel intracelular de tau en la estabilización del microtúbulo.

Además, aunque bajo las circunstancias fisiológicas tau es considerada una proteína citoplasmática intracelular, la tau intracelular puede ser liberada hacia el espacio extracelular y contribuir a la neurodegeneración (Gómez-Ramos, A., Díaz-Hernández, M., Cuadros, R., Hernández, F., y Avila, J. (2006). Extracellular tau is toxic to neuronal cells. *FEBS Lett* 580(20), 4842-50). En efecto, la pérdida neuronal ha sido vinculada con la distribución topográfica de los ovillos neurofibrilares (constituidos por proteína tau) en cerebros con AD (West, M.J., Coleman, P.D., Flood, D.G., Troncoso, J.C. (1994). Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 344,769-72; Gómez-Isla, T., Price, J.L., McKeel Jr, D.W., Morris, J.C., Growdon, J.H., Hyman, B.T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 16(14),4491-500; Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, Parisi JE, Hyman BT. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41:17-24 (1997)). Además, los niveles de tau total y tau fosforilada están incrementados en el líquido cerebroespinal (CSF) de pacientes con AD (Hempel, H., Blennow, K., Shaw, L.M., Hoessler, Y.C., Zetterberg, H., Trojanowski, J.Q. (2010). Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 45(1), 30-40), y tau extracelular ha sido descrita como "ovillos fantasma" en el cerebro (Frost, B., Diamond, M.I. (2009). The expanding realm of prion phenomena in neurodegenerative disease. *Prion* 3(2):74-7), indicando que tau intracelular es liberada hacia el espacio extracelular. Además, los agregados de tau extracelular pueden entrar en las células y estimular la conversión en fibrillas de tau intracelular, sembrando adicionalmente monómero de tau para producción de agregados de tau patológicos (Frost et al., 2009). Dichos estudios han resaltado que la tau insoluble, extracelular, podría actuar como un agente transmisible para propagar la patología de tau a través de todo el cerebro en un modo similar a los priones (Frost, B., Jacks, R.L., Diamond, M.I. (2009). Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *J Biol Chem* 284(19),12845-52; Frost et al., 2009; Frost, B., Diamond, M.I. (2009). The expanding realm of prion phenomena in neurodegenerative disease. *Prion* 3(2):74-7). Seleccionar como diana a tau anormal puede reducir la patología extracelular e intracelular asociada con tau. Ver, Eva Kontsekova, Norbert Zilka, Branislav Kovacech, Petr Novak, Michal Novak. 2014. First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6:44. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos capaces de disminuir tau extracelular, ya sea impidiendo su formación, promoviendo su eliminación, o ambas, así como de tratamientos que disminuyan tau de enfermedad intracelular. Una comprensión incrementada de los mecanismos moleculares que subyacen las transformaciones patológicas de tau ha abierto la posibilidad de seleccionar específicamente como diana las modificaciones patológicas de tau para propósitos terapéuticos.

La publicación internacional n° WO2013/041962 de Novak et al. describe el descubrimiento de cuatro regiones de tau que promueven la agregación tau-tau en AD y anticuerpos que evitan la agregación de tau uniéndose a dichas cuatro regiones.

Aunque otros estudios han descrito anticuerpos que se unen a secuencias de tau, y según se informa algunos de dichos anticuerpos también interfieren con la agregación y eliminación de tau (Asuni AA, Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J Neurosci* 27:9115-9129 (2007)), no se informa aún de ningún anticuerpo anti-tau monoclonal sometido a pruebas clínicas en AD.

El éxito de los anticuerpos monoclonales exógenos (ratón) en el tratamiento de humanos ha sido impedido, en parte, por respuestas antiglobulina inmunogénicas presentadas por el receptor humano contra dichos agentes terapéuticos exógenos. Esto complica tanto la seguridad como las propiedades farmacocinéticas de los anticuerpos. Estos desafíos han llevado al desarrollo de anticuerpos diseñados que llevan un riesgo más bajo de reacciones inmunitarias. Constantemente se está desarrollando una variedad de tecnologías de ingeniería patentadas (por ejemplo, quimerización, humanización, injerto de CDR, injerto de estructura base, maduración por afinidad, despliegue en fago, ratones transgénicos) para facilitar este procedimiento. Para una revisión reciente, ver Safdari Y1, Farajnia S, Asgharzadeh M, Khalili M. Antibody humanization methods - a review and update. 2013. Biotechnol Genet Eng Rev.29:175-86. doi:10.1080/02648725.2013.801235 y Almagro JC1, Fransson J. Humanization of antibodies. 2008. Front Biosci. 13:1619-33.

Los anticuerpos humanizados están diseñados, principalmente, para que retengan la especificidad y afinidad del anticuerpo progenitor al tiempo que presentan regiones constantes de humano, las cuales idealmente podrían presentar menos de una diana inmunogénica al paciente. El anticuerpo humanizado típico porta las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo progenitor cuyo origen es de ratón o rata, y las regiones de estructura base (FR) y constantes que son en su mayoría de origen humano pero con frecuencia han sido mutados para que conserven las propiedades de unión del anticuerpo progenitor. Pero la afinidad y especificidad de unión a antígeno no son los únicos factores que afectan la actividad biológica y el éxito clínico de un anticuerpo. Mejorar la activación de un anticuerpo del sistema inmunitario del paciente es clave para el valor de algunos anticuerpos humanizados, mientras que para otros es un objetivo la reducción de toxicidad mediada por célula. Finalmente, una comprensión incrementada de la estructura y actividad del anticuerpo permite a los investigadores diseñar, con frecuencia a través de mutaciones, anticuerpos humanizados más avanzados que sean más homogéneos con mejores propiedades de unión a antígeno (afinidad de unión, especificidad de objetivo), funciones efectoras, estabilidad, nivel de expresión, propiedades de purificación, farmacocinética y farmacodinámica. Muchas de estas mejoras son importantes para la viabilidad comercial de un anticuerpo dado. Algunas veces, después de lograr la afinidad y especificidad de unión a la diana, es necesario mutar algunos de los aminoácidos en las CDR o FR para disminuir una susceptibilidad del anticuerpo humanizado a la agregación. Otras veces, se alteran las regiones constantes (se cambian o se mutan) para funciones efectoras mejoradas. Estos y otros aspectos de la función y actividad del anticuerpo continúan presentando desafíos para el desarrollo de anticuerpos para uso clínico. A continuación se describe un conjunto de anticuerpos humanizados contra tau que han sido diseñados para que posean propiedades convenientes inesperadas. También se proporcionan a continuación métodos y composiciones nuevos que comprenden estos anticuerpos altamente específicos y altamente efectivos que presentan la capacidad de reconocer y unirse específicamente a tau patológica, impidiendo su agregación. Todos estos anticuerpos, métodos y composiciones son útiles para diagnóstico y tratamiento de AD y tauopatías relacionadas.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y cualesquier otros aspectos o formas de realización expuestos en la presente memoria son únicamente informativos.

En la presente memoria se divulga un anticuerpo anti-tau humanizado, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID nº 1, 2, 3, respectivamente, y una estructura base a partir de inmunoglobulina de humano M65092 (SEC ID Nº 71;

una región variable de la cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID nº 4,5, 6, respectivamente, y una estructura base a partir de inmunoglobulina de humano X72449 (SEC ID Nº 65; y

regiones constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera cada una a partir de una inmunoglobulina de humano; y en el que dicha estructura base de la cadena pesada ha sido sustituida en una o más posiciones que se seleccionan de entre 9, 21, 27, 28, 30, 38, 48, 67, 68, 70, y 95; dicha estructura base de la cadena ligera puede no haber sido sustituida o ha sido sustituida en la posición 5; y en el que dichas posiciones son de acuerdo con Kabat. En algunos aspectos, el anticuerpo une uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID Nº: 148), HVPGGG (SEC ID Nº: 149), y HKPGGG (SEC ID Nº: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo une todos los tres epítomos.

Dicho anticuerpo y fragmento de unión también está contemplado en una forma, en la que la posición 9 de la cadena pesada está ocupada por P, la posición 21 está ocupada por P, la posición 27 está ocupada por Y, la posición 28 está ocupada por I, la posición 30 está ocupada por T, la posición 38 está ocupada por K, la posición 48 está ocupada por I, la posición 67 está ocupada por K, la posición 68 está ocupada por A, la posición 70 está ocupada por L, y/o la posición 95 está ocupada por F. En un aspecto, la posición 5 de la cadena ligera está ocupada por S. En algunos aspectos, solamente dos de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente tres de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente cuatro de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente cinco de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En

- algunos aspectos, solamente seis de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente siete de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente ocho de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente nueve de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente diez de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, todas las 11 de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, el anticuerpo une uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo une todos los tres epítomos.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada se selecciona de entre aquellas de RHA hasta RHM, SEC ID n° 13-25, respectivamente; y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 (RKA).
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada se selecciona de entre aquellas de RHA hasta RHM SEC ID n° 13-25, respectivamente; y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27 (RKB).
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 13, RHA, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 15, RHC, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 18, RHF, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 19, RHG, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 20, RHH, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 21, RHI, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 22, RHJ, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 23, RHK, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 24, RHL, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA.
- En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA, y la región constante es del isotipo IgG1.

5 En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

10 En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

15 En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

20 En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

También se contempla un anticuerpo anti-tau humanizado, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende:

25 una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID n° 1, 2, 3, respectivamente, y una estructura base a partir de inmunoglobulina de humano M65092 (SEC ID N° 71); y

una región variable de la cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID n° 4, 5, 6, respectivamente, y una estructura base a partir de inmunoglobulina de humano X72449 (SEC ID N° 65); y

30 regiones constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera a partir de una inmunoglobulina de humano, preferentemente IgG1 o IgG4.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

35 una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N° 28-40; y

40 un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N° 26 y 27. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

45 una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N° 43-55; y

50 un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N° 26 y 27. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

55 una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N° 43-55; y

60 un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N° 27 y 58. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

65 una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 31; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 57. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 32; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N° 57. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 31; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 58. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 32; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 58 y 27. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 46; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 57. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 47; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 57. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 46; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 58. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo anti-tau, o un fragmento de unión a tau del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión comprende las siguientes cadenas completas:

una cadena pesada que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 47; y

un dominio variable de la cadena ligera que presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 58. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

También se contempla un anticuerpo que comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID n° 1, 2, 3, y que es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de SEC ID N° RHA, SEC ID RHB, SEC ID RHC, SEC ID RHD, SEC ID RHE, SEC ID RHF, SEC ID RHG, SEC ID RHH, SEC ID RHI, SEC ID RHJ, SEC ID RHL, SEC ID RHM, es decir, SEC ID n° 13-25;

y una región variable de la cadena ligera madura que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID n° 4, 5, 6, respectivamente, y que es por lo menos 85% idéntica a SEC ID N° 26, RKA, en el que el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

También se contempla un anticuerpo que comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID n° 1, 2, 3, y que es por lo menos 90% idéntica a cualquiera de SEC ID N°:RHA, SEC ID RHB, SEC ID RHC, SEC ID RHD, SEC ID RHE, SEC ID RHF, SEC ID RHG, SEC ID RHH, SEC ID RHI, SEC ID RHJ, SEC ID RHL, SEC ID RHM, es decir, SEC ID n° 13-25;

y una región variable de la cadena ligera madura que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID n° 4, 5, 6, respectivamente, y que es por lo menos 90% idéntica a SEC ID N°: 26, RKA, en el que el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

También se contempla un anticuerpo que comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID n° 1, 2, 3, y que es por lo menos 95% idéntica a cualquiera de SEC ID N°:RHA, SEC ID RHB, SEC ID RHC, SEC ID RHD, SEC ID RHE, SEC ID RHF, SEC ID RHG, SEC ID RHH, SEC ID RHI, SEC ID RHJ, SEC ID RHL, SEC ID RHM, es decir, SEC ID n° 13-25;

y una región variable de la cadena ligera madura que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID n° 4, 5, 6, respectivamente, y que es por lo menos 95% idéntica a SEC ID N°: 26, RKA, en el que el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

Dicho anticuerpo y fragmento de unión, de acuerdo con los tres párrafos previos, también se contempla en una forma, en la que la posición 9 de la cadena pesada está ocupada por P, la posición 21 está ocupada por P, la posición 27 está ocupada por Y, la posición 28 está ocupada por I, la posición 30 está ocupada por T, la posición 38 está ocupada por K, la posición 48 está ocupada por I, la posición 67 está ocupada por K, la posición 68 está ocupada por A, la posición 70 está ocupada por L, y/o la posición 95 está ocupada por F. En un aspecto, la posición 5 de la cadena ligera está ocupada por S. En algunos aspectos, solamente dos de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente tres de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente cuatro de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente cinco de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente seis de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente siete de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente ocho de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente nueve de estas 11 posiciones

están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente diez de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, todas las 11 de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

Y también se contempla un anticuerpo que comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID n° 1, 2, 3, y que es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de SEC ID N°:RHA, SEC ID RHB, SEC ID RHC, SEC ID RHD, SEC ID RHE, SEC ID RHF, SEC ID RHG, SEC ID RHH, SEC ID RHI, SEC ID RHJ, SEC ID RHL, SEC ID RHM, es decir, SEC ID n° 13-25;

y una región variable de la cadena ligera madura que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID n° 4, 5, 6, respectivamente, y que es por lo menos 85% idéntica a SEC ID N°: 27 RKB, en el que el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

Y también se contempla un anticuerpo que comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID n° 1, 2, 3, y que es por lo menos 90% idéntica a cualquiera de SEC ID N°:RHA, SEC ID RHB, SEC ID RHC, SEC ID RHD, SEC ID RHE, SEC ID RHF, SEC ID RHG, SEC ID RHH, SEC ID RHI, SEC ID RHJ, SEC ID RHL, SEC ID RHM, es decir, SEC ID n° 13-25;

y una región variable de la cadena ligera madura que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID n° 4, 5, 6, respectivamente, y que es por lo menos 90% idéntica a SEC ID N°: 27 RKB, en el que el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

Y también se contempla un anticuerpo que comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID n° 1, 2, 3, y que es por lo menos 95% idéntica a cualquiera de SEC ID N°:RHA, SEC ID RHB, SEC ID RHC, SEC ID RHD, SEC ID RHE, SEC ID RHF, SEC ID RHG, SEC ID RHH, SEC ID RHI, SEC ID RHJ, SEC ID RHL, SEC ID RHM, es decir, SEC ID n° 13-25;

y una región variable de la cadena ligera madura que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID n° 4, 5, 6, respectivamente, y que es por lo menos 95% idéntica a SEC ID N°: 27 RKB, en el que el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

Dicho anticuerpo y fragmento de unión, de acuerdo con los tres párrafos previos, también se contempla en una forma, en la que la posición 9 de la cadena pesada está ocupada por P, la posición 21 está ocupada por P, la posición 27 está ocupada por Y, la posición 28 está ocupada por I, la posición 30 está ocupada por T, la posición 38 está ocupada por K, la posición 48 está ocupada por I, la posición 67 está ocupada por K, la posición 68 está ocupada por A, la posición 70 está ocupada por L, y/o la posición 95 está ocupada por F. En un aspecto, la posición 5 de la cadena ligera está ocupada por S. En algunos aspectos, solamente dos de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente tres de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente cuatro de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente cinco de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente seis de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente siete de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente ocho de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, solamente nueve de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, todas las 11 de estas 11 posiciones están ocupadas como tal. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo en todos los párrafos previos de esta sección (sumario de la descripción) en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión es un Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, scFv, (scFv)₂, o scFv-Fc. En algunos aspectos, dicho anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión es un anticuerpo de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión es un anticuerpo de IgG1. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión está glucosilado. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión se une a Tau 151-391/4R con una afinidad (K_D) de por lo menos 5×10^{-7} . En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado. En algunos aspectos, la afinidad de unión se mide mediante SPR. En algunos aspectos, la afinidad de unión se mide mediante ELISA.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo como en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión se une a tau con por lo menos 80% de la misma afinidad de unión, sustancialmente la misma afinidad de unión, o mejor afinidad de unión, que la del anticuerpo DC8E8 secretado por el hibridoma PTA-11994, depositado en el American Type Culture Collection. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado. En algunos aspectos, la afinidad de unión se mide mediante SPR. En algunos aspectos, la afinidad de unión se mide mediante ELISA.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo como en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo compite por la unión a tau, en por lo menos uno del o los mismos epítopos, con el anticuerpo DC8E8 secretado por el hibridoma PTA-11994, depositado en el American Type Culture Collection. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo como en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo se produce de manera recombinante. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítopos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítopos. En algunos aspectos, el anticuerpo es quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión de los cuatro párrafos previos también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo el fragmento de unión de los primeros cuatro de los cinco párrafos previos son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo el fragmento de unión de los primeros cuatro de los seis párrafos previos son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo el fragmento de unión de los primeros cuatro de los siete párrafos previos son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

5 En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

10 En algunos otros aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

15 En algunos otros aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

20 En algunos otros aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

25 En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

30 En algunos aspectos, el anticuerpo y el fragmento de unión de los primeros cuatro de los ocho párrafos previos son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

35 En algunos aspectos, el anticuerpo y el fragmento de unión de los primeros cuatro de los nueve párrafos previos son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

40 En algunos aspectos, el anticuerpo y el fragmento de unión de los primeros cuatro de los diez párrafos previos son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

45 En algunos aspectos, el anticuerpo y el fragmento de unión de los primeros cuatro de los once párrafos previos son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

50 La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo como en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo se produce de manera recombinante en una estirpe celular de ovario de hámster chino (CHO). En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

55 La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo como en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión contiene una región Fc que ha sido modificada para alterar la función efectora, tiempo de vida media, proteólisis, y/o glucosilación. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.

Lo siguiente son catorce aspectos adicionales ejemplificativos de los dos párrafos previos:

60 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

65 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

- En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 5 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 10 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 15 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 20 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- 25 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 30 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 35 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 40 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 45 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- 50 La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo como en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión se modifica para modular una característica funcional que se selecciona de entre el grupo que consiste en citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo, citotoxicidad dependiente del complemento, tiempo de vida media en suero, biodistribución, y unión a los receptores Fc. En algunos aspectos, el anticuerpo liga uno o dos epítomos que se seleccionan de entre HQPGGG (SEC ID N°: 148), HVPGGG (SEC ID N°: 149), y HKPGGG (SEC ID N°: 150). En algunos aspectos, el anticuerpo liga todos los tres epítomos.
- 55 Lo siguiente son catorce aspectos adicionales ejemplificativos del párrafo previo:
- 60 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 65 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

5 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

10 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

15 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

20 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

25 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

30 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

35 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

40 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

45 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

50 La presente divulgación también proporciona o contempla un anticuerpo como en los párrafos previos de esta sección, en el que dicho anticuerpo presenta una temperatura de termoestabilidad igual a o mayor de 69°C.

Lo siguiente son catorce aspectos adicionales ejemplificativos del párrafo previo:

55 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

60 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

65 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la

región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

5 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

10 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

15 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

20 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

25 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

30 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

35 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

40 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

45 En otro aspecto de la presente divulgación, ésta contempla una composición que comprende uno de los anticuerpos y/o fragmentos de unión de la presente descripción y otro componente.

En otro aspecto de la presente divulgación, ésta contempla una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión como se describe en esta sección y un vehículo, diluyente, excipiente, o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

50 Lo siguiente son catorce aspectos adicionales ejemplificativos de los dos párrafos previos:

55 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

60 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

65 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera

es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

También se contempla una versión adicional de cualquiera de las composiciones previas, en las que la composición comprende un polvo liofilizado del anticuerpo o fragmento de unión.

También se contemplan cualquiera de las composiciones previas, en las que la composición se formula para infusión o administración subcutánea.

También se contemplan cualquiera de dichas composiciones, que comprenden también un segundo agente terapéutico (también llamadas combinaciones).

Lo siguiente son catorce aspectos de composición adicionales ejemplificativos de los tres párrafos previos:

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la

región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

5 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

10 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

15 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

20 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

25 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

30 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

35 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

40 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

45 En algunas de estas composiciones, el agente terapéutico y el anticuerpo o fragmento de unión están químicamente conjugados.

En algunas de estas composiciones, el segundo agente terapéutico es útil en la profilaxis y/o tratamiento de AD.

50 También se contempla que el segundo agente terapéutico se seleccione de entre, por ejemplo, péptidos de beta-amiloide (por ejemplo, péptidos de beta amiloide N-terminales), los cuales podrían estar o no conjugados a otros compuestos, tales como toxina diftérica mutada; otros anticuerpos anti-tau, anticuerpos contra beta-amiloide, tales como bapineuzumab, solanezumab, gantenerumab, crenezumab, e inmunoglobulina IVIG, otras terapias de inmunización que seleccionan como diana los oligómeros de Abeta, compuestos que evitan la hiperfosforilación de tau, compuestos que evitan la oligomerización y agregación de tau o despolimerizan los oligómeros de tau (por ejemplo metilitioninio, rember o LMTX) y otras terapias de inmunización activa y pasiva que seleccionan como diana los agregados de tau; y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 También se contempla que el segundo agente terapéutico se seleccione de entre inhibidores de la agregación de amiloide-beta (por ejemplo, tramiprosato), inhibidores de gamma-secretasa (por ejemplo, semagacestat), y moduladores de gamma-secretasa (tarenflurbilo); y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Lo siguiente son catorce aspectos adicionales ejemplificativos de los cuatro párrafos previos:

65 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

- 5 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 10 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 15 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 20 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 25 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 30 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 35 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 40 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 45 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- 50 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 55 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 60 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- 65 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- En algunos casos, el segundo agente terapéutico se selecciona de entre inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, suplementos nutritivos), antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por ejemplo, memantina), inhibidores de la reparación del ADN (por ejemplo, pirenepina o un metabolito del mismo), quelantes de metal de transición, factores de crecimiento, hormonas, fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAID), antioxidantes, agentes hipolipemiantes, inhibidores de fosfodiesterasa selectivos, inhibidores de la agregación de tau, inhibidores de proteína cinasas, inhibidores de fármacos anti-disfunción mitocondrial, neurotrofinas, inhibidores de proteínas de choque térmico, inhibidores de fosfolipasa asociada a lipoproteína A₂, memantina, un compuesto antiapoptótico, un quelante de metal, un inhibidor de la reparación del ADN, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), un activador de secretasa, un inhibidor de beta-secretasa, un inhibidor de gamma-secretasa, un péptido de beta-amiloide, un anticuerpo de beta-amiloide, un péptido de tau, un neurotransmisor, un disyuntor de lámina beta, una molécula antiinflamatoria; y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Lo que siguiente son catorce aspectos adicionales ejemplificativos del párrafo previo:

- 5 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 10 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 15 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.
- 20 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 25 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 30 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 35 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.
- 40 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 45 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- 50 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 55 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.
- 60 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- 65 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.
- También se contemplan composiciones en las que el segundo agente terapéutico se selecciona de entre los compuestos descritos en el documento WO 2004/058258 (veren especial las páginas 16 y 17) incluyendo objetivos de fármaco terapéuticos (páginas 36-39), ácidos alcansulfónicos y ácidos alcanolsulfúricos (páginas 39-51), inhibidores de colinesterasa (páginas 51-56), antagonistas del receptor de NMDA (páginas 56-58), estrógenos (páginas 58-59), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (páginas 60-61), antioxidantes (páginas 61-62), agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisoma (PPAR) (páginas 63-67), agentes para bajar el colesterol (páginas 68-75); inhibidores de amiloide (páginas 75-77), inhibidores de la formación de amiloide (páginas 77-78), quelantes de metal (páginas 78-79), antipsicóticos y antidepresivos (páginas 80-82), suplementos nutricionales

(páginas 83-89) y compuestos que incrementan la disponibilidad de sustancias biológicamente activas en el cerebro (ver páginas 89-93) y profármacos (páginas 93 y 94); y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 También se contemplan composiciones en las que el segundo agente terapéutico se selecciona de entre compuestos que evitan la oligomerización y agregación de tau y compuestos que despolimerizan los oligómeros de tau (por ejemplo metiltioninio, rember o LMTX).

Lo siguiente son catorce aspectos adicionales ejemplificativos de los dos párrafos previos:

- 10 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

- 15 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

- 20 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

- 25 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

- 30 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

- En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

- 35 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

- 40 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

- 45 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

- 50 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

- En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

- 55 En algunos otros aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

- 60 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

- 65 En algunos aspectos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un reactivo de diagnóstico que comprende el anticuerpo o fragmento de unión según cualquiera de las reivindicaciones 1-51 y un vehículo, diluyente, excipiente, o estabilizador.

5 En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

10 En algunos otros aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

15 En algunos otros aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

20 En algunos otros aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

25 En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

30 En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

35 En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

40 En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

45 En algunos otros aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

50 En algunos otros aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

55 En algunos otros aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

60 En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

65 En algunos aspectos de estos reactivos de diagnóstico, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

Incluso en otro aspecto, la divulgación proporciona un inmunoconjugado que presenta la fórmula (A)-(L)-(C), en la que: (A) es un anticuerpo o fragmento de unión del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-51; (L) es un enlazador; y (C) es un agente; y en el que dicho enlazador (L) enlaza (A) a (C). En algunos casos, (C) es un agente terapéutico, un agente para formación de imagen, un agente detectable, o un agente de diagnóstico. En algunos casos, (C) es un agente terapéutico.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos otros aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 26, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14 RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16 RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17 RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25 RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26 RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG4.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG1.

En algunos aspectos de estos inmunoconjugados, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB, y la región constante es del isotipo IgG4.

La presente divulgación contempla moléculas de ácido nucleico (ARN o ADN) que codifican cualquiera de los anticuerpos y fragmentos de unión a tau descritos anteriormente. En un aspecto, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan de entre SEC ID N° 96-124, 141-142, y 127-140. En otros aspectos, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico

que se seleccionan de entre secuencias que son por lo menos 85% idénticas a cualquiera de SEC ID nº 96-124, 141-142, y 127-140. En otros aspectos, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan de entre secuencias que son por lo menos 90% idénticas a cualquiera de SEC ID nº 96-124, 141-142, y 127-140. En otros aspectos, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan de entre secuencias que son por lo menos 95% idénticas a cualquiera de SEC ID nº 96-124, 141-142, y 127-140. En otros aspectos, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan de entre secuencias que son por lo menos 96% idénticas a cualquiera de SEC ID nº 96-124, 141-142, y 127-140. En otros aspectos, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan de entre secuencias que son por lo menos 97% idénticas a cualquiera de SEC ID nº 96-124, 141-142, y 127-140. En otros aspectos, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan de entre secuencias que son por lo menos 98% idénticas a cualquiera de SEC ID nº 96-124, 141-142, y 127-140. En otros aspectos, dichas moléculas de ácido nucleico comprenden una o más secuencias de ácido nucleico que se seleccionan de entre secuencias que son por lo menos 99% idénticas a cualquiera de SEC ID nº 96-124, 141-142, y 127-140.

En un aspecto, la divulgación contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID Nº 71), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID Nº: RHA hasta SEC ID Nº RHM, es decir, SEC ID nº 13-25. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante de IgG1. En otros aspectos, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una cadena pesada que también comprende una región constante de IgG4.

Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID Nº 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 26, RKA, o SEC ID Nº 27, RKB. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante kappa.

En un aspecto, la divulgación contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID Nº 71), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es idéntica a la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID Nº: RHA hasta SEC ID Nº RHM, es decir, SEC ID nº 13-25. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante de IgG1. En otros aspectos, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una cadena pesada que también comprende una región constante de IgG4.

Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID Nº 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 26, RKA, o SEC ID Nº 27, RKB. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante kappa.

También se contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID Nº 71), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID Nº: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia

inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N° 71), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 25, RHM. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante de IgG1.

En algunos aspectos, cualquiera de las moléculas de ácido nucleico recién descritas en esta sección es tal que el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una cadena pesada que también comprende una región constante de IgG1.

También se contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 26, RKA. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante kappa.

También se contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: RKB. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante kappa.

También se contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 26, RKA. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante kappa.

También se contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: RKB. En cada uno de estos aspectos, también podría ser el caso que el anticuerpo o fragmento del mismo comprenda una cadena pesada que también comprende una región constante kappa.

En algunos aspectos, la secuencia de ácido nucleico codifica la HCVR de cualquiera de SEC ID N° 13-25 (RHA hasta RHM).

Incluso en otro conjunto de aspectos, la secuencia de ácido nucleico codifica la HCVR de SEC ID N° 14, RHB.

En un aspecto de estos ácidos nucleicos, la secuencia de ácido nucleico codifica la HCVR de SEC ID N° 16, RHD

En un aspecto de estos ácidos nucleicos, la secuencia de ácido nucleico codifica la HCVR de SEC ID N° 17, RHE.

En un aspecto de estos ácidos nucleicos, la secuencia de ácido nucleico codifica la HCVR de SEC ID N° 25, RHM.

En un aspecto de estos ácidos nucleicos, la secuencia de ácido nucleico codifica la LCVR de cualquiera de SEC ID N° 26, RKA, y 27, RKB.

También se contempla una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N°), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N°: RHA hasta SEC ID N° RHM (es decir, 13-25), y también tal que la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que se hibrida bajo condiciones restrictivas a una cadena complementaria de cualquiera de SEC ID N°: RHA hasta SEC ID N° RHM (es decir, 96-108), en la que las condiciones de hibridación restrictivas comprenden hibridación en 5xSSPE, 1% de SDS, solución de Denhardt 1x a 65°C y lavado en 2xSSC, 1% de SDS y en forma subsiguiente con 0.2xSSC a 65°C.

También se contempla una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N°), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 14, RHB, y también tal que la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que se hibrida bajo condiciones restrictivas a una cadena complementaria de SEC ID N° 97, RHB, en la que las condiciones de hibridación restrictiva comprenden hibridación en 5xSSPE, 1% de SDS, solución de Denhardt 1x a 65°C y lavado en 2xSSC, 1% de SDS y en forma subsiguiente con 0.2xSSC a 65°C.

También se contempla una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N°), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 16, RHD, y también tal que la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que se hibrida bajo condiciones restrictivas a una cadena complementaria de SEC ID N° 99, RHD, en la que las condiciones de hibridación restrictivas comprenden hibridación en 5xSSPE, 1% de SDS, solución de Denhardt 1x a 65°C y lavado en 2xSSC, 1% de SDS y en forma subsiguiente con 0.2xSSC a 65°C.

También se contempla una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N°), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 17, RHE, y también tal que la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que se hibrida bajo condiciones restrictivas a una cadena complementaria de SEC ID N° 100, RHE, en la que las condiciones de hibridación restrictivas comprenden hibridación en 5xSSPE, 1% de SDS, solución de Denhardt 1x a 65°C y lavado en 2xSSC, 1% de SDS y en forma subsiguiente con 0.2xSSC a 65°C.

También se contempla una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N°), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N° 25, RHM, y también tal que la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que se hibrida bajo condiciones restrictivas a una cadena complementaria de SEC ID N° 108, RHM, en la que las condiciones de hibridación restrictivas comprenden hibridación en 5xSSPE, 1% de SDS, solución de Denhardt 1x a 65°C y lavado en 2xSSC, 1% de SDS y en forma subsiguiente con 0.2xSSC a 65°C.

También se contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina

X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 26, RKA; y también tal que la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que se hibrida bajo condiciones restrictivas a una cadena complementaria de SEC ID N°: 109, RKA, en la que las condiciones de hibridación restrictivas comprenden hibridación en 5xSSPE, 1% de SDS, solución de Denhardt 1x a 65°C y lavado en 2xSSC, 1% de SDS y en forma subsiguiente con 0.2xSSC a 65°C.

También se contempla una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 14, RKB; y también tal que la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que se hibrida bajo condiciones restrictivas a una cadena complementaria de SEC ID N°: 110, RKB, en la que las condiciones de hibridación restrictivas comprenden hibridación en 5xSSPE, 1% de SDS, solución de Denhardt 1x a 65°C y lavado en 2xSSC, 1% de SDS y en forma subsiguiente con 0.2xSSC a 65°C.

También se contempla una población de moléculas de ácido nucleico que comprende una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que:

la primera molécula de ácido nucleico es una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena pesada (HCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N° 71), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3, y en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de cualquiera de SEC ID N°: RHA hasta SEC ID N° RHM (es decir, SEC ID N° 13-25);

y en la que la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6.

También se contempla una población de moléculas de ácido nucleico que comprende una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que:

una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449 de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 26, RKA;

y en la que la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N° 71), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3.

También se contempla una población de moléculas de ácido nucleico que comprende una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que:

una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de la cadena ligera (LCVR) o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada partir de la inmunoglobulina X72449

de humano (SEC ID N° 65), (ii) una CDR1 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 4, (iii) una CDR2 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 5, y (iv) una CDR3 de LCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 6, y en la que dicha LCVR o fragmento de la misma comprende una secuencia de aminoácido que es por lo menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 27, RKB;

y en la que la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau, en la que dicha HCVR o fragmento de la misma comprende: (i) una estructura base derivada a partir de la inmunoglobulina M65092 de humano (SEC ID N° 71), (ii) una CDR1 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 1, (iii) una CDR2 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 2, y (iv) una CDR3 de HCVR que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 3.

También se contemplan moléculas de ácido nucleico que codifican cualquiera de las regiones variables de la cadena pesada RHA-RHM (SEC ID n° 13-25), en las que dichas secuencias de ácido nucleico se seleccionan de entre cualquiera de SEC ID n° 28-40, respectivamente, o 43-55, respectivamente. Cualquiera de estas moléculas de ácido nucleico se puede combinar con las moléculas de ácido nucleico del siguiente párrafo.

También se contemplan moléculas de ácido nucleico que codifican cualquiera de las cadenas ligeras RKA o RKB, en las que las moléculas de ácido nucleico se seleccionan de entre SEC ID n° 57 y 58, respectivamente.

Se contemplan todas las posibles combinaciones de los ácidos nucleicos descritos anteriormente, que codifican un aminoácido o fragmento de unión a tau del mismo, una variable de la cadena ligera, una cadena ligera completa, una variable de la cadena pesada, una cadena pesada completa, como se divulga en la presente memoria.

En algunos ejemplos de dichas poblaciones de ácido nucleico, éstas comprenden una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau de SEC ID N° 14, RHB, y la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de SEC ID N° 26, RKA.

En algunos ejemplos de dichas poblaciones, éstas comprenden una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau de SEC ID N° 16, RHD, y la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de SEC ID N° 26, RKA.

En algunos ejemplos de dichas poblaciones, éstas comprenden una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau de SEC ID N° 17, RHE, y la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de SEC ID N° 26, RKA.

En algunos ejemplos de dichas poblaciones, éstas comprenden una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau de SEC ID N° 25, RHM, y la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de SEC ID N° 26, RKA.

En algunos ejemplos de dichas poblaciones, éstas comprenden una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau de SEC ID N° 16, RHD, y la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de SEC ID N° 27, RKB.

En algunos ejemplos de dichas poblaciones, éstas comprenden una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau de SEC ID N° 17, RHE, y la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de SEC ID N° 27, RKB.

En algunos ejemplos de dichas poblaciones, éstas comprenden una primera molécula de ácido nucleico y una segunda molécula de ácido nucleico, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una HCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de un anticuerpo anti-tau de SEC ID N° 14, RKB, y la segunda molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótido que codifica una LCVR o un fragmento de unión a tau de la misma de SEC ID N° 27, RKB.

- También se contempla un conjunto de vectores que comprende cada uno un ácido nucleico que codifica la cadena pesada del anticuerpo o fragmento de unión como se describió en los párrafos previos de esta sección. Otro conjunto de vectores contemplados son aquellos que comprenden un ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión como se describió en cualquiera de los párrafos previos de esta sección. Otro conjunto de vectores contemplados son aquellos que comprenden un ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión como se describió en cualquiera de los párrafos previos de esta sección y la cadena pesada del anticuerpo o fragmento de unión como se describió en los párrafos previos de esta sección.
- 5
- 10 También se contemplan las células hospedadoras que comprenden cualquiera de estos vectores. En algunos aspectos, la célula hospedadora es procariota. En otros aspectos, la célula hospedadora es eucariota. También se contempla una célula hospedadora que comprende cualquiera de las poblaciones de moléculas de ácido nucleico descritas anteriormente.
- 15 En algunos aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 20 En algunos otros aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 25 En algunos otros aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 30 En algunos otros aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 35 En algunos otros aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 40 En algunos otros aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 45 En algunos otros aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 50 En algunos otros aspectos de estas células hospedadoras, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 55 Cualquiera de los ácidos nucleicos, anticuerpos, vectores, y células hospedadoras contemplados anteriores, y sus composiciones respectivas se contempla para ser utilizado como un fármaco para:
- la prevención o el tratamiento de AD u otra tauopatía;
- 60 tratar la enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía;
- desacelerar el avance de AD u otra tauopatía en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía;
- 65 mejorar los síntomas de AD o una relacionada en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que

es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía; y

reducir el riesgo o retrasar el inicio de AD u otra tauopatía en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía.

- 5 Otro aspecto de la presente divulgación es un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo que se une a tau de humano que comprende cultivar cualquiera de las células hospedadoras recién descritas para que se exprese el ácido nucleico y se produzca el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo.
- 10 En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 15 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 20 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 25 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 30 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 35 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 40 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 45 Otro aspecto contempla un método para tratar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión descritos en esta sección.
- 50 En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 55 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 60 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 65 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable

de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

- 5 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 10 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 15 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 20 Otro aspecto contempla un método para promover la eliminación de los agregados de tau del cerebro de un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión descritos en esta sección.
- 25 En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 30 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 35 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 40 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 45 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 50 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 55 Otro aspecto contempla un método para desacelerar el avance de AD u otra tauopatía en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión descritos en esta sección.
- 60 En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- 65 En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo

IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

Otro aspecto contempla un método para mejorar los síntomas de AD o una relacionada en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar la enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión descritos en esta sección.

En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

Otro aspecto contempla un método para tratar, prevenir, o revertir cognitivo en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión descritos en esta sección.

En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

Otro aspecto contempla un método para reducir el riesgo o retrasar el inicio de AD u otra tauopatía en un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión descritos en esta sección.

En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos aspectos, cualquiera de estas composiciones, anticuerpos, y/o fragmentos de unión se administra mediante inyección. En otros aspectos, cualquiera de estas composiciones, anticuerpos, y/o fragmentos de unión se administra mediante infusión intravenosa.

También se contemplan aspectos en los que cualquiera de estas composiciones, anticuerpos, y/o fragmentos de unión se administra a dicho individuo a una dosis de anticuerpo o fragmento de unión de 0.1 mg/kg de peso corporal hasta 20 mg/kg de peso corporal y a una frecuencia de entre semanalmente y mensualmente, con lo cual se trata al individuo. En un aspecto preferido, el anticuerpo o fragmento de unión se administra a una dosis de 0.1 mg /kg de peso corporal hasta 10 mg/kg de peso corporal. En algunos aspectos preferidos, el anticuerpo o fragmento de unión se administra en el transcurso de un período de por lo menos tres meses, preferentemente por lo menos seis meses, probablemente por lo menos doce meses, posiblemente durante veinticuatro meses, a cualquiera de estas dosis previas. En otro aspecto, cualquiera de estas composiciones, anticuerpos, y/o fragmentos de unión se administra a dicho individuo a una dosis de anticuerpo o fragmento de unión de 0.1 mg /kg de peso corporal hasta 10 mg/kg de peso corporal y a una frecuencia de entre semanalmente y mensualmente, preferentemente cada dos semanas, con lo cual se trata al individuo. En otro aspecto, cualquiera de estas composiciones, anticuerpos, y/o fragmentos de unión se administra a dicho individuo a una dosis de anticuerpo o fragmento de unión de 0.01 mg /kg de peso corporal hasta 100 mg/kg de peso corporal y a una frecuencia de entre semanalmente y mensualmente, con lo cual se trata al individuo.

En algunos aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM, y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En otro aspecto, cualquiera de los métodos terapéuticos recién descritos en esta sección también comprende monitorizar al individuo respecto al avance del tratamiento mediante por lo menos un tipo de evaluación que se

- selecciona de entre el grupo que consiste en miniexamen del estado mental (MMSE), escala de evaluación de enfermedad de Alzheimer-cognitiva (ADAS-COG), impresión basada en entrevista con el clínico (CIBI), batería de pruebas neurológicas (NTB), evaluación de discapacidad para demencia (DAD), valoración clínica de la demencia-suma de casillas (CDR-SOB), inventario neuropsiquiátrico (NPI), barrido de tomografía de emisión de positrones (imagenología de PET), y barrido de imagenología de resonancia magnética (MRI). En un aspecto, el tipo de evaluación es una batería de pruebas neurológicas (NTB). En otro aspecto, el tipo de evaluación es un miniexamen del estado mental (MMSE).
- En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos aspectos, la práctica de cualquiera de estos métodos también comprende administrar a dicho individuo, de manera concurrente o de manera secuencial, una cantidad eficaz de por lo menos un agente terapéutico adicional.
- En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.
- En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

Por ejemplo, en algunos de estos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en un compuesto antiapoptótico, un quelante de metal, un inhibidor de la reparación del ADN, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), un activador de secretasa, un inhibidor de beta-secretasa, un inhibidor de gamma-secretasa, un péptido de beta-amiloide, un anticuerpo anti-beta-amiloide, un neurotransmisor, un disyuntor de lámina beta, una molécula antiinflamatoria, y un inhibidor de colinesterasa; y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunos otros de estos aspectos, el inhibidor de colinesterasa es tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina, o un suplemento nutritivo; y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunos aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

Incluso en algunos otros de estos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre péptidos de beta-amiloide (por ejemplo, péptidos de beta amiloide N-terminales), los cuales podrían estar o no conjugados a otros compuestos, tales como toxina diftérica mutada; anticuerpos contra beta-amiloide, tales como bapineuzumab, solaneuzumab, gantenerumab, crenezumab, ponezumab, e inmunoglobulina IVIG, otras terapias de inmunización que seleccionan como diana los oligómeros de Abeta, compuestos que evitan la hiperfosforilación de tau, un compuesto que evita la oligomerización y agregación de tau o que promueve la despolimerización de los oligómeros de tau (por ejemplo metiltioninio, rember o LMTX) y otras terapias de inmunización activa y pasiva que seleccionan como diana las formas patológicas de tau (por ejemplo agregados); y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunos de estos otros aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre inhibidores de la agregación de amiloide-beta (por ejemplo, tramiprosato), inhibidores de gamma-secretasa (por ejemplo, semagacestat), y moduladores de gamma-secretasa (tarenflurbilo); y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunos aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos de estos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, suplementos nutritivos), antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por ejemplo, memantina), inhibidores de la reparación del ADN (por ejemplo, pirenzepina o un metabolito del mismo), quelantes de metal de transición, factores de crecimiento, hormonas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), antioxidantes, agentes hipolipemiantes, inhibidores de fosfodiesterasa selectivos, inhibidores de la agregación de tau, inhibidores de proteína cinasas, inhibidores de fármacos antidisfunción mitocondrial, neurotrofinas, inhibidores de proteínas de choque térmico, inhibidores de fosfolipasa asociada a lipoproteína A₂, memantina, un compuesto antiapoptótico, un quelante de metal, un inhibidor de la reparación del ADN, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), un activador de secretasa, un inhibidor de beta-secretasa, un inhibidor de gamma-secretasa, un péptido de beta-amiloide, un anticuerpo de beta-amiloide, un neurotrasmisor, un disyuntor de lámina beta, una molécula antiinflamatoria; y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunos aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son

del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos de estos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre inhibidores de BACE; antagonistas muscarínicos; inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación de amiloide; inhibidores de la glucógeno sintetasa cinasa beta; inhibidores de la actividad de alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10, inhibidores de la absorción de colesterol, y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunos de estos aspectos, el agente terapéutico adicional es un segundo anticuerpo. Incluso en otros aspectos, el segundo anticuerpo se selecciona de entre bapineuzumab, solaneuzumab, gantenerumab, crenezumab, ponezumab, e inmunoglobulina IVIG.

En algunos aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de estos dos métodos, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

También se contempla un método para evaluar a un individuo que presenta, se sospecha que presenta, o que es propenso a presentar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, comprendiendo el método la etapa de detectar la unión de cualquiera de los anticuerpos o fragmento de unión a tau descritos en esta sección a un componente de una muestra biológica proveniente del individuo, en el que la detección de unión a la muestra biológica es indicativa de enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en el individuo. En algunos de estos aspectos, la muestra biológica es una biopsia, una muestra de CSF, sangre, suero, o plasma.

En algunos aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo

IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

En algunos otros aspectos de este método, el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

También se contempla que cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en los párrafos previos se puede practicar con un anticuerpo o fragmento de unión a tau, en el que el anticuerpo o fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 14, RHB y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

También se contempla que cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en los párrafos previos se puede practicar con un anticuerpo o fragmento de unión a tau, en el que el anticuerpo y fragmento de unión son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

También se contempla que cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en los párrafos previos se puede practicar con un anticuerpo o fragmento de unión a tau, en el que el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHE y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

También se contempla que cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en los párrafos previos se puede practicar con un anticuerpo o fragmento de unión a tau, en el que el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 25, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 26, RKA. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

También se contempla que cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en los párrafos previos se puede practicar con un anticuerpo o fragmento de unión a tau, en el que el anticuerpo y fragmento de unión también son de tal manera que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 16, RHD y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

También se contempla que cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en los párrafos previos se puede practicar con un anticuerpo o fragmento de unión a tau, en el que el anticuerpo y fragmento de unión son también tales que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es SEC ID N° 17, RHM y la secuencia de la región variable de la cadena ligera es SEC ID N° 27, RKB. De manera opcional, el anticuerpo y fragmento de unión son del isotipo IgG1 o del isotipo IgG4.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Esquema de seis isoformas de tau de humano.

Figura 2: Mapa esquemático funcional de tau de humano (2N4R); que describe "VQIINK" y "VQIVYK" como SEC ID N° 147 y 146, respectivamente.

Figura 3: Secuencia de proteína (SEC ID N°: 8) y de ADN (SEC ID N°: 91) de la región variable kappa de la cadena ligera de DC8E8.

Figura 4: Secuencia de proteína (SEC ID N°: 7) y de ADN (SEC ID N°: 90) de la región variable de la cadena pesada de DC8E8.

Figura 5: Análisis de estirpe germinal de la cadena ligera kappa de DC8E8 (SEC ID N° 167 y 168, respectivamente, en orden de aparición).

Figura 6: Análisis de estirpe germinal de la cadena pesada de DC8E8 (SEC ID N° 66 y 169, respectivamente, en orden de aparición).

Figura 7: Unión de DC8E8 quimérico y de múdo a Tau 151-391/4R.

Figura 8: Estrategia de humanización de la cadena pesada de DC8E8. Los residuos estructuralmente importantes (prolina, cisteína y asparagina) están resaltados con negritas y en cursivas. Los residuos subrayados en negritas indican retrotraducciones hacia el residuo de ratón. Las regiones de CDR están en letras minúsculas e indicadas mediante puntos en el encabezado de la tabla. Los residuos dentro de 4 Å de una CDR están indicados mediante estrellas en el encabezado de la tabla. La figura 8 divulga SEC ID N° 7, 71 y 13-25, respectivamente, en orden de aparición. Debe apreciarse que SEC ID N° 71 (número de acceso M65092 en la base de datos IMGT) se muestra sin el péptido líder MDWTWRFLFVVAVTGVQS (SEC ID N° 174).

Figura 9: Estrategia de humanización de la cadena ligera kappa de DC8E8. Los residuos estructuralmente importantes (prolina, cisteína y asparagina) están resaltados en negritas y cursivas. Los residuos subrayados en negritas indican retrotraducciones hacia el residuo de ratón. Las regiones de CDR están en letras minúsculas e indicadas mediante puntos en el encabezado de la tabla. Los residuos dentro de 4 Å de una CDR están indicados mediante estrellas en el encabezado de la tabla. La figura 9 divulga SEC ID n° 8, 65 y 26-27, respectivamente, en orden de aparición. Debe apreciarse que SEC ID N° 65 (número de acceso X72449 en la base de datos IMGT) se muestra sin el péptido líder QLLGLMLWVSGSSG (SEC ID N° 175).

Figura 10: Unión de DC8E8 humanizado y quimérico a Tau 151-391/4R. Comparación de la unión de anticuerpo por anticuerpos codificados por combinaciones de RHA de DC8E8 o RHB de DC8E8 coexpresados con RKA de DC8E8 o RKB de DC8E8 con el anticuerpo completamente quimérico.

Figura 11: Unión de DC8E8 humanizado y quimérico a Tau 151-391/4R: versiones de RKA.

Figura 12: Unión de DC8E8 humanizado y quimérico a Tau 151-391/4R: versiones de RKB.

Figura 13: Unión de DC8E8 humanizado y quimérico a Tau 151-391/4R: versiones de Vk (con cadena ligera quimérica).

Figura 14: Unión de DC8E8 humanizado y quimérico a Tau 151-391/4R: versiones de RHM.

Figura 15: Estabilidad térmica de anticuerpos candidatos de DC8E8 humanizados: Los anticuerpos purificados se calientan durante 10 minutos a la temperatura indicada, después se enfrían a 4°C antes de realizar la ELISA de unión a Tau.

Figura 16: Análisis de desplazamiento térmico de los anticuerpos candidatos de DC8E8 humanizados purificados: Determinación de la Tm de los anticuerpos candidatos purificados y comparación con DC8E8 quimérico y de múdo.

Figura 17: Cinética de unión de anticuerpos de DC8E8 analizada mediante resonancia de plasmón de superficie: determinación de KD: DC8E8 de múdo.

Figura 18: Cinética de unión de anticuerpos de DC8E8 analizada mediante resonancia de plasmón de superficie: determinación de KD: DC8E8 quimérico.

Figura 19: Cinética de unión de anticuerpos de DC8E8 analizada mediante resonancia de plasmón de superficie: determinación de KD: RHD/RKA de DC8E8 humanizado (AX004).

Figura 20: Cinética de unión de anticuerpos de DC8E8 analizada mediante resonancia de plasmón de superficie: determinación de KD: RHE/RKA de DC8E8 humanizado (AX005).

Figura 21: Cinética de unión de anticuerpos de DC8E8 analizada mediante resonancia de plasmón de superficie: determinación de KD: RHD/RKB de DC8E8 humanizado (AX016)

Figura 22: Cinética de unión de anticuerpos de DC8E8 analizada mediante resonancia de plasmón de superficie: determinación de KD: RHE/RKB de DC8E8 humanizado (AX017);

Figura 23: Resumen de los resultados de Biacore.

Figuras 24A-24D: Análisis de agregación de candidatos de anticuerpo completamente humanizados: Figura 24A. AX004 (DA); Figura 24B. AX005 (EA); Figura 24C. AX016 (DB); Figura 24D. AX017 (EB).

5 Figura 25: Candidatos de anticuerpo de DC8E8 humanizados purificados evaluados respecto a solubilidad: perfil de solubilidad durante la concentración.

Figura 26: Candidatos de anticuerpo de DC8E8 humanizados purificados evaluados respecto a solubilidad: perfil de solubilidad durante la concentración: actividad de unión después de la concentración.

10 Figura 27: Análisis de estrés de congelamiento/descongelamiento de anticuerpos candidatos humanizados.

Figura 28: Análisis de estrés inducido por calor de candidatos de anticuerpo completamente humanizados: A. AX004 (DA); B. AX005 (EA); C. AX0016 (DB); D. AX017 (EB).

15 Figura 29: Unión de DC8E8 quimérico (A) y DC8E8 de ratón (B) a tau 151-391/4R truncada desestructurada y tau 2N4R fisiológica según se determina mediante ELISA. (C) Valores de CE50 de anticuerpo quimérico y de ratón para las proteínas tau analizadas.

20 Figura 30: Las constantes de unión de asociación en equilibrio de DC8E8 de ratón y quimérico a tau 151-391/4R desestructurada truncada y tau 2N4R fisiológica de longitud completa se determinan mediante resonancia de plasmón de superficie.

25 Figura 31: Unión de DC8E8 quimérico (A) y (B) DC8E8 de ratón a péptidos de tau derivados a partir de los dominios de repetición de la proteína tau, determinada mediante ELISA. (C) Valores de CE50 de anticuerpo quimérico y de ratón para péptidos de tau analizados.

30 Figura 32: DC8E8 quimérico inhibe la interacción tau-tau patológica en una prueba de fibrilación de tau *in vitro*. Tau 151-391/4R desestructurada truncada es inducida por heparina a que experimente un cambio conformacional y se fibrile, cuya magnitud se mide mediante fluorescencia con tioflavina T; se analiza DC8E8 quimérico respecto a su capacidad para evitar el cambio conformacional patológico y la interacción tau-tau.

35 Figura 33: Unión de anticuerpos potenciales humanizados de DC8E8 (isotipo IgG4) y DC8E8 quimérico a tau 151-391/4R desestructurada y tau 2N4R fisiológica de longitud completa, según se determina mediante ELISA. (A) Unión del anticuerpo humanizado AX004; (B) Unión del anticuerpo humanizado AX005; (C) Unión del anticuerpo humanizado AX016; (D) Unión del anticuerpo humanizado AX017. (E) Unión de DC8E8 quimérico. (F) Valores de CE50 de DC8E8 quimérico y de los anticuerpos potenciales humanizados AX004, AX005, AX016, AX017 para las proteínas tau analizadas.

40 Figura 34: Unión de los anticuerpos potenciales humanizados de DC8E8 (isotipo IgG1) a tau 151-391/4R desestructurada y tau 2N4R fisiológica de longitud completa, según se determina mediante ELISA. (A) Unión del anticuerpo humanizado AX004; (B) Unión del anticuerpo humanizado AX005; (C) Unión del anticuerpo humanizado AX016; (D) Unión del anticuerpo humanizado AX017. (E) Valores de CE50 of anticuerpos potenciales humanizados AX004, AX005, AX016, AX017 para las proteínas tau analizadas.

45 Figura 35: Resonancia de plasmón de superficie (SPR) para caracterizar los anticuerpos potenciales de DC8E8 humanizados AX004, AX005, AX016, AX017, unión a tau151-391/4R desestructurada y 2N4R de longitud completa. (A) versiones de IgG4, (B) versiones de IgG1.

50 Figura 36: Unión de anticuerpos humanizados (del isotipo IgG4) a péptidos de tau derivados a partir de la región de repetición de unión a microtúbulo de la proteína tau, según se determina mediante ELISA. (A) Unión del anticuerpo humanizado AX004; (B) Unión del anticuerpo humanizado AX005; (C) Unión del anticuerpo humanizado AX016; (D) Unión del anticuerpo humanizado AX017. (E) Unión de DC8E8 quimérico. (F) Valores de CE50 de DC8E8 quimérico y la versión humanizada AX004, AX005, AX016, AX017 para las proteínas de tau analizadas.

55 Figura 37: Unión de anticuerpos humanizados (del isotipo IgG1) a péptidos de tau derivados a partir de la región de repetición de unión a microtúbulo de la proteína tau, según se determina mediante ELISA. (A) Unión del anticuerpo humanizado AX004; (B) Unión del anticuerpo humanizado AX005; (C) Unión del anticuerpo humanizado AX016; (D) Unión del anticuerpo humanizado AX017. (E) Valores de CE50 de DC8E8 quimérico y la versión humanizada AX004, AX005, AX016, AX017 para las proteínas de tau analizadas.

60 Figura 38: Los anticuerpos potenciales de DC8E8 humanizados inhiben la interacción tau-tau patológica en la prueba de fibrilación de tau basada en fluorescencia. Se induce a tau 151-391/4R desestructurada a que experimente un cambio conformacional y se fibrile según se mide mediante fluorescencia de Tioflavina T; se agregan los anticuerpos humanizados a la reacción de fibrilación y se analizan respecto a su capacidad para evitar el cambio conformacional patológico. Todos los anticuerpos humanizados analizados son capaces de

inhibir la agregación tau-tau patológica. (A) Inhibición de la agregación patológica inducida por los anticuerpos potenciales de DC8E8 humanizados del isotipo IgG4 y (B) inhibición de la agregación patológica inducida por los anticuerpos humanizados del isotipo IgG1.

Figura 39: Tinción inmunohistoquímica de cerebro con enfermedad de Alzheimer utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG1). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen carga alta de patología neurofibrilar en el hipocampo con AD de humano (CA1). Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el mismo patrón de tinción que el de DC8E8. En general, los anticuerpos humanizados AX005 (D) y AX017 (F) reconocen menos estructuras patológicas en cerebro con AD. Barra de herramienta: 100 µm.

Figura 40: Tinción inmunohistoquímica de cerebro con enfermedad de Alzheimer utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG4). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen carga alta de patología neurofibrilar en el hipocampo con AD de humano (CA1). Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el mismo patrón de tinción que el de DC8E8. En general, los anticuerpos humanizados AX005 (D) y AX017 (F) reconocen menos estructuras patológicas en cerebro con AD. Barra de herramienta: 100 µm.

Figura 41: Tinción inmunohistoquímica de cerebro con FTDP-17 (mutación de tau en R406W) utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG1). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen carga alta de patología neurofibrilar en la corteza entorrinal de humano. Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el patrón de tinción similar al de DC8E8. En general, los anticuerpos humanizados AX005 (D) y AX017 (F) reconocen menos estructuras patológicas en cerebro con FTDP-17. Barra de herramienta: 100 µm.

Figura 42: Tinción inmunohistoquímica de cerebro con FTDP-17 (mutación de tau en R406W) utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG4). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen carga alta de patología neurofibrilar en la corteza entorrinal de humano. Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el mismo patrón de tinción que el de DC8E8. AX005 (D) y AX017 (F) no reconocen ninguna estructura patológica en cerebro con FTDP-17. Barra de herramienta: 100 µm.

Figura 43: Tinción inmunohistoquímica de degeneración corticobasal utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG1). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen un número alto de patología de tau de la glía en el núcleo caudado de humano. Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el mismo patrón de tinción que el de DC8E8. En general, los anticuerpos humanizados AX005 (D) y AX017 (F) reconocen menos estructuras patológicas en cerebro con degeneración corticobasal, sin embargo la intensidad de la tinción es comparable con DC8E8. Barra de herramienta: 50 µm.

Figura 44: Tinción inmunohistoquímica de degeneración corticobasal utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG4). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen un número alto de patología de tau de la glía en el núcleo caudado de humano. Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el mismo patrón de tinción que el de DC8E8. En general, los anticuerpos humanizados AX005 (D) y AX017 (F) reconocen menos estructuras patológicas en cerebro con degeneración corticobasal, sin embargo la intensidad de la tinción es comparable con DC8E8. Barra de herramienta: 50 µm.

Figura 45: Tinción inmunohistoquímica de parálisis supranuclear progresiva utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG1). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen un número alto de patología de tau de la glía en el núcleo caudado de humano. Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el mismo patrón de tinción que el de DC8E8. En general, los anticuerpos humanizados AX005 (D) y AX017 (F) reconocen ligeramente menos estructuras patológicas. La intensidad de la tinción es comparable con DC8E8. Barra de herramienta: 50 µm.

Figura 46: Tinción inmunohistoquímica de parálisis supranuclear progresiva utilizando anticuerpos DC8E8 humanizados (IgG4). Tanto DC8E8 (A) como DC8E8 quimérico (B) reconocen número elevado de patología de tau de la glía en el núcleo caudado de humano. Los anticuerpos humanizados AX004 (C) y AX016 (E) despliegan el mismo patrón de tinción que el de DC8E8. En general, los anticuerpos humanizados AX005 (D) y AX017 (F) reconocen ligeramente menos estructuras patológicas. La intensidad de la tinción es comparable con DC8E8. Barra de herramienta: 50 µm.

Las secuencias de aminoácido correspondientes a las isoformas de tau de humano se proporcionan en SEC ID nº 151-156, respectivamente, en orden de aparición:

SEQ ID NO: 151 (2N4R):

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG TTAEAEAGIGD TPSLEDEAAG
HVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTK IATPRGAAPP GQKGQANATR IPAKTPPAPK
TPPSSGEPPK SGDRSGYSSP GSPGTPGSRs RTPSLTPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK
SRLQTAPVPM PDLKNVSKI GSTENLKHQP GGGKVQIINK KLDLSNVQSK CGSKDNIKHV
PGGGSVQIVY KPVDSLKVTS KCGSLGNIHH KPGGGQVEVK SEKLDFKDRV QSKIGSLDNI
THVPGGGNKK IETHKLTFRE NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV
DSPQLATLAD EVSASLAKQG L

SEQ ID NO: 152 (1N4R):

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
SETSDAKSTP TAEAEAGIG DTPSLEDEAA GHVTQARMVS KSKDGTGSDD KAKGADGKT
KIATPRGAAP PGQKGQANAT RIPAKTPPAP KTPPSSGEPP KSGDRSGYSS PGSPGTPGSR
SRTPSLTPPT TREPKKAVV RTPPKSPSSA KSRLQTAPVP MPDLKNVSK IGSTENLKHQ
PGGGKVQIIN KKLDSNVQS KCGSKDNIKH VPGGGSVQIV YKPVDSLKVTS SKCGSLGNIH
HKPGGGQVEV KSEKLDFKDR VQSKIGSLDN ITHVPGGGNK KIETHKLTFR ENAKAKTDHG
AEIVYKSPVV SGTSPRHLS NVSSTGSIDM VDSPQLATLA DEVSASLAKQ GL

SEQ ID NO: 153 (2N3R):

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG TTAEAEAGIGD TPSLEDEAAG
HVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTK IATPRGAAPP GQKGQANATR IPAKTPPAPK
TPPSSGEPPK SGDRSGYSSP GSPGTPGSRs RTPSLTPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK
SRLQTAPVPM PDLKNVSKI GSTENLKHQP GGGKVQIVYK PVDLSKVTSK CGSLGNIHHK
PGGGQVEVKS EKLDKDFRVQ SKIGSLDNIT HVPGGGNKKI ETHKLTFREN AKAKTDHGAE
IVYKSPVVSG DTSPRHLSNV SSTGSIDMVD SPQLATLADE VSASLAKQGL

SEQ ID NO: 154 (0N4R):

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKAEAGI GDTPSLEDEA
AGHVTQARMV SKSKDGTGSD DKKAKGADGK TKIATPRGAA PPGQKGQANA TRIPAKTPPA
PKTPPSSGEP PKSGDRSGYS SPGSPGTPGS RSRTPSLPTP PTREPKKVAV VRTPPKSPSS
AKSRLQTAPV PMPDLKNVKS KIGSTENLKH QPGGGKVQII NKKLDSNVQ SKCGSKDNIK
HVPGGGQVQI VYKPVDSLKV TSKCGSLGNI HHKPGGGQVE VKSEKLDFKD RVQSKIGSLD
NITHVPGGGN KKIETHKLTF RENAKAKTDH GAEIVYKSPV VSGDTSPRHL SNVSSTGSID
MVDSPQLATL ADEVASLAK QGL

SEQ ID NO: 155 (1N3R):

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
SETSDAKSTP TAEAEAGIG DTPSLEDEAA GHVTQARMVS KSKDGTGSDD KAKGADGKT
KIATPRGAAP PGQKGQANAT RIPAKTPPAP KTPPSSGEPP KSGDRSGYSS PGSPGTPGSR
SRTPSLTPPT TREPKKAVV RTPPKSPSSA KSRLQTAPVP MPDLKNVSK IGSTENLKHQ
PGGGKVQIVY KPVDSLKVTS KCGSLGNIHH KPGGGQVEVK SEKLDFKDRV QSKIGSLDNI

THVPGGGNKK IETHKLTFR NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV
DSPQLATLAD EVSASLAKQG L

SEQ ID NO: 156 (ON3R):

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKAEAGI GDTPSLEDEA
AGHVTQARMV SKSKDGTGSD DKKAKGADGK TKIATPRGAA PPGQKGQANA TRIPAKTPPA
PKTPSSGEP PKSGDRSGYS SPGSPGTPGS RSRTPSLPTP PTREPKKVAV VRTPPKSPSS
AKSRLQTAPV PMPDLKNVKS KIGSTENLKH QPGGGKVQIV YKPVDLSKVT SKCGSLGNIH
HKPGGGQVEV KSEKLDKDR VQSKIGSLDN ITHVPGGGNK KIETHKLTFR ENAKAKTDHG
AEIVYKSPVV SGDTSPRHLS NVSSTGSIDM VDSPQLATLA DEVSASLAKQ GL

Descripción detallada de la invención

5 Definiciones

El término “afinidad” se refiere a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un sitio de unión individual de una molécula (por ejemplo, un anticuerpo) y su compañero de unión (por ejemplo, un antígeno). La afinidad de una molécula X por su compañero Y se puede representar en términos generales mediante la constante de disociación en equilibrio (K_D) (o su constante de asociación en equilibrio inversa, K_A). La afinidad se puede medir utilizando métodos comunes conocidos en la técnica, incluyendo aquellos descritos en la presente memoria. Ver, por ejemplo, Pope ME, Soste MV, Eyford BA, Anderson NL, Pearson TW. (2009) J Immunol Methods. 341(1-2):86-96 y los métodos descritos en la presente memoria. Los aspectos ilustrativos específicos y de ejemplo para medir la afinidad de unión se describen a continuación.

El término “aminoácido” se refiere a aminoácidos de origen natural, modificados, y sintéticos, así como a análogos de aminoácido e imitadores de aminoácido que funcionan de una manera similar a la de los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son aquellos codificados por el código genético, así como aquellos aminoácidos que se modifican posteriormente, por ejemplo, hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato, y O-fosfoserina. Los análogos de aminoácido se refieren a compuestos que presentan la misma estructura química básica que la de un aminoácido de origen natural, es decir, un carbono alfa que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo R, por ejemplo, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metilsulfonio de metionina. Dichos análogos presentan grupos R modificados (por ejemplo, norleucina) o esqueletos peptídicos modificados, pero retienen la misma estructura química básica que la de un aminoácido de origen natural. Imitadores de aminoácido se refiere a compuestos químicos que presentan una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan en una manera similar a la de un aminoácido de origen natural. Los aminoácidos apropiados incluyen, sin limitación, tanto los isómeros D como los isómeros L de los 20 aminoácidos comunes de origen natural encontrados en los péptidos así como los aminoácidos de origen natural y no naturales que se preparan mediante síntesis orgánica u otras rutas metabólicas. Los ejemplos de dichos aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a, N-acetilglucosaminil-L-serina, N-acetilglucosaminil-L-treonina, y O-fosfotirosina. Los aminoácidos modificados incluyen, pero no se limitan a, hidroxiprolina, piroglutamato, gamma-carboxiglutamato, O-fosfoserina, ácido acetidincarboxílico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, beta-alanina, ácido aminopropiónico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, ter-butilglicina, ácido 2,4-diaminoisobutírico, desmosina, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, N-metilglicina, N-etilasparagina, homoprolina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilalanina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, N-metilpentilglicina, N-metilvalina, naftalanina, norvalina, norleucina, ornitina, pentilglicina, ácido pipercolico y tioprolina. El término aminoácido también incluye aminoácidos de origen natural que son metabolitos en ciertos organismos pero que no son codificados por el código genético para incorporación en las proteínas. Dichos aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, ornitina, D-ornitina y D-arginina.

“Citotoxicidad mediada por células dependiente del anticuerpo” y “ADCC” se refieren a una reacción mediada por células en la que células citotóxicas no específicas que expresan receptores de Fc (FcRs) (por ejemplo células asesinas naturales (NK), neutrófilos, y macrófagos) reconocen el anticuerpo unido en una célula objetivo y de manera subsiguiente causan lisis de la célula objetivo. Las células primarias para mediar ADCC, células NK, expresan solamente Fc.gamma.RIII, mientras que los monocitos expresan Fc.gamma.RI, Fc.gamma.RII y Fc.gamma.RIII. La expresión de FcR en células hematopoyéticas se presenta en forma resumida en la tabla 3 en la página 464 de Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991). Para evaluar la actividad de ADCC de una molécula de interés, se puede realizar una prueba de ADCC *in vitro*, tal como aquella descrita en la patente US nº 5.500.362 o en la patente US nº 5.821.337. Las células efectoras útiles para dichas pruebas incluyen células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) y células asesinas naturales (NK). De manera alternativa, o

adicionalmente, la actividad de ADCC de la molécula de interés se puede evaluar *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal tal como el descrito en Clynes et al. PNAS (USA) 95:652-656 (1998).

Una "retromutación" es una mutación introducida en una secuencia de nucleótido la cual codifica un anticuerpo humanizado, la mutación da como resultado un aminoácido correspondiente a un aminoácido en el anticuerpo progenitor (por ejemplo, anticuerpo donador, por ejemplo, un anticuerpo de murino). Algunos residuos de la estructura base del anticuerpo progenitor pueden ser retenidos durante la humanización de los anticuerpos de la divulgación con el fin de retener sustancialmente las propiedades de unión del anticuerpo progenitor, mientras que al mismo tiempo se reduce al mínimo la inmunogenicidad potencial del anticuerpo resultante. En un aspecto descrito en la presente memoria, el anticuerpo progenitor es de origen de ratón. Por ejemplo, la retromutación cambia un residuo de la estructura base de humano a un residuo de murino progenitor. Los ejemplos de residuos de estructura base que se pueden someter a retromutación incluyen, pero no se limitan a, residuos canónicos, residuos de empaquetamiento de interfaz, residuos progenitores inusuales los cuales están cercanos al sitio de unión, residuos en la "zona de Vernier" (la cual forma una plataforma sobre la cual descansan las CDR) (Foote & Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224, 487-499), y los cercanos a CDR H3.

El término anticuerpos "quiméricos" se refiere a anticuerpos en los cuales una porción de la cadena pesada y/o la cadena ligera es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos obtenidos a partir de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase particular de anticuerpo (por ejemplo, humanizado quimérico, anticuerpos cambiados en cuanto a clase), mientras que el resto de la cadena o cadenas es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes en anticuerpos obtenidos a partir de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, en tanto que éstos exhiban la actividad biológica deseada (patente US nº 4.816.567; y Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). En un aspecto, el término "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable, es decir, región de unión, proveniente de una fuente o especie y por lo menos una porción de una región constante obtenida a partir de una fuente o especie diferente, usualmente preparado mediante técnicas de ADN recombinante. Algunas veces se prefieren anticuerpos quiméricos que comprenden una región variable de murino y una región constante de humano. Dichos anticuerpos quiméricos de murino/humano son el producto de genes de inmunoglobulina expresados que comprenden segmentos de ADN que codifican las regiones variables de inmunoglobulina de murino y segmentos de ADN que codifican las regiones constantes de inmunoglobulina de humano. Otras formas de "anticuerpos quiméricos" comprendidas por la presente invención son aquellas en las que la clase o subclase ha sido modificada o cambiada a partir de aquella del anticuerpo original. Dichos anticuerpos "quiméricos" también son mencionados como "anticuerpos cambiados en cuanto a clase". Los métodos para producir anticuerpos quiméricos implican técnicas recombinantes de transfección de ADN y gen ahora conocidas en el campo. Ver, por ejemplo, Morrison, S. L., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 (1984) 6851-6855; patentes US nº 5.202.238 y 5.204.244.

La "unión competitiva" se determina en una prueba en la que la inmunoglobulina/anticuerpo/fragmento de unión bajo análisis inhibe la unión específica de un anticuerpo de referencia a un antígeno común, tal como tau (por ejemplo, tau 151-391/4R). Se conocen numerosos tipos de pruebas de unión competitiva, por ejemplo: radioinmunoensayo (RIA) directo o indirecto en fase sólida, inmunoensayo con enzima (EIA) directo o indirecto en fase sólida, prueba de competición en sándwich (ver Stahl et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)); EIA con biotina-avidina directo en fase sólida (Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)); prueba con marcado directo en fase sólida, prueba de sándwich con marcado directo en fase sólida (ver Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)); RIA con marca directa en fase sólida utilizando la marca de I¹²⁵ (Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)); EIA con biotina-avidina directo en fase sólida (Cheung et al., Virology 176:546 (1990)); y RIA con marcado directo. (Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990)). Típicamente, dicha prueba implica el uso de antígeno purificado unido a una superficie sólida o células que porten cualquiera de éstos, una inmunoglobulina de prueba sin marcar y una inmunoglobulina de referencia marcada. La inhibición competitiva se mide determinando la cantidad de marcado unida a la superficie sólida o células en presencia de la inmunoglobulina de prueba. Usualmente la inmunoglobulina de prueba está presente en exceso. Usualmente, cuando un anticuerpo competidor está presente en exceso, éste inhibirá la unión específica de un anticuerpo de referencia a un antígeno común en por lo menos 50-55%, 55-60%, 60-65%, 65-70%, 70-75% o más.

"Citotoxicidad dependiente del complemento" o "CDC" se refiere a la capacidad de una molécula para lisar una diana en presencia del complemento. La ruta de activación del complemento es iniciada por la unión del primer componente del sistema del complemento (C1q) a una molécula (por ejemplo un anticuerpo) complejada con un antígeno cognado. Para evaluar la activación del complemento, se puede realizar una prueba de CDC, por ejemplo, como se describe en Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996).

El término "conjugación", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un enlace o porción química formado a partir de una reacción química entre un grupo funcional de una primera molécula (por ejemplo, un anticuerpo) con un grupo funcional de una segunda molécula (por ejemplo, un agente terapéutico o fármaco). Dichos enlaces incluyen, pero no se limitan a, enlazamientos covalentes y enlaces no covalentes, mientras que dichas porciones químicas incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, ésteres fosfato de iminas, hidrazonas, acetales, ortoésteres, enlazamientos peptídicos, y enlazamientos de oligonucleótido. "Enlazamientos

hidrolíticamente estables” significa que los enlaces son sustancialmente estables en agua y no reaccionan con el agua a valores de pH útiles, incluyendo pero sin limitarse a, bajo condiciones fisiológicas durante un período prolongado de tiempo. “Enlaces hidrolíticamente inestables o degradables” significa que los enlaces se pueden degradar en agua o en soluciones acuosas, incluyendo por ejemplo, sangre. “Enlaces enzimáticamente inestables o degradables” significa que los enlaces son degradados por una o más enzimas. Únicamente a título de ejemplo, algunos PEG y polímeros relacionados incluyen enlaces degradables en el esqueleto de polímero o en un grupo enlazador entre el esqueleto de polímero de PEG y uno o más de los grupos funcionales terminales de la proteína, polipéptido o péptido provisto en la presente memoria. Dichos enlaces degradables incluyen, pero no se limitan a, enlaces éster formados por la reacción de ácidos PEG-carboxílicos o ácidos PEG-carboxílicos activados, con los grupos alcohol en un agente biológicamente activo, en el que dichos grupos éster generalmente se hidrolizan bajo condiciones fisiológicas para liberar el agente biológicamente activo. Otros enlaces hidrolíticamente degradables incluyen pero no se limitan a enlaces carbonato; enlaces imina que resultan de la reacción de una amina y un aldehído; enlaces de éster fosfato que se forman haciendo reaccionar un alcohol con un grupo fosfato; enlaces hidrazona los cuales son el producto de reacción de una hidrazida y un aldehído; enlaces acetel que son el producto de reacción de un aldehído y un alcohol; enlaces ortoéster que son el producto de reacción de un formiato y un alcohol; enlaces peptídicos formados por un grupo amina, incluyendo pero sin limitarse a, en un extremo de un polímero tal como PEG, y un grupo carboxilo de un péptido; y enlaces de oligonucleótido formados por un grupo fosforamida, incluyendo pero sin limitarse a, en el extremo de un polímero, y un grupo hidroxilo 5' de un oligonucleótido.

El término “DC8E8” se refiere a un anticuerpo descrito en el documento WO2013/041962 y que se produce mediante el hibridoma depositado bajo el depósito de patente nº PTA-11994 del American Type Culture Collection (ATCC). En el documento WO2013/041962 se describe el descubrimiento de que los anticuerpos (por ejemplo, DC8E8) que se unen específicamente a una o más de las cuatro regiones funcionales previamente no identificadas de tau que se seleccionan de entre 268-HQPGGG-273 (SEC ID Nº: 148) (dentro del 1^{er} dominio de repetición de la proteína tau), 299-HVPGGG-304 (SEC ID Nº: 149) (dentro del 2^o dominio de repetición de la proteína tau), 330-HKPGGG-335 (SEC ID Nº: 150) (dentro del 3^{er} dominio de repetición de la proteína tau), y 362-HVPGGG-367 (SEC ID Nº: 149) (dentro del 4^o dominio de repetición de la proteína tau) son capaces de inhibir la formación de agregados de tau patológica, y de detectar diversas formas patológicas de tau, algunas de las cuales son las que se forman más temprano en la enfermedad (por ejemplo, monómeros patológicos). Los hibridomas producidos contra tau II desestructurada de humano (Tau 151-391/4R), a la cual asimismo se hace referencia en esta solicitud como tau Δ (1-150;392-441)/4R, se criban respecto a la producción de anticuerpos monoclonales específicos para filamentos helicoidales pareados de humano (PHFs) tanto mediante inmunohistoquímica (IHC) como con inmunoensayos ligados a enzima (ELISAs). El conjunto resultante incluye el anticuerpo monoclonal de ratón (mAb) DC8E8, el cual es de la subclase IgG1. El mapeo de epítipo de DC8E8 revela que éste se une a los cuatro epítipos previamente no identificados en tau de humano. Asimismo, el análisis funcional adicional de DC8E8 revela que cada epítipo representa una región funcional distinta dentro de tau. Estas regiones, las cuales se describen como nuevas dianas para diagnóstico y terapia de AD, están comprendidas dentro de las regiones funcionales de tau que se seleccionan de entre 268-HQPGGG-273 (SEC ID Nº: 148) (dentro del 1^{er} dominio de repetición de la proteína tau), 299-HVPGGG-304 (SEC ID Nº: 149) (dentro del 2^o dominio de repetición de la proteína tau), 330-HKPGGG-335 (SEC ID Nº: 150) (dentro del 3^{er} dominio de repetición de la proteína tau), y 362-HVPGGG-367 (SEC ID Nº: 149) (dentro del 4^o dominio de repetición de la proteína tau).

Los términos “diagnosticar” y “diagnóstico” tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a métodos mediante los cuales el experto en la materia puede estimar e incluso determinar si un individuo está padeciendo o no una enfermedad o afección dada, en este caso enfermedad de Alzheimer y tauopatías relacionadas. El experto en la materia con frecuencia hace una diagnosis sobre la base de uno o más indicadores de diagnóstico, tales como por ejemplo un biomarcador, cuya cantidad (incluyendo presencia o ausencia) es indicativa de la presencia, gravedad o ausencia de la afección.

Junto con la diagnosis, la monitorización y el pronóstico de la enfermedad clínica también es un área de gran preocupación e interés. Es importante saber la etapa y la rapidez de avance de la AD con el fin de planear la terapia más eficaz. Si se puede hacer un pronóstico más exacto, se puede elegir la terapia apropiada, y en algunos casos la terapia menos severa para el paciente. La medición de los niveles de tau patológica como se describe en la presente memoria puede ser útil para categorizar a los individuos según el avance de AD quienes se van a beneficiar de terapias particulares y para diferenciarlos de otros individuos en los que las terapias alternativas o adicionales pueden ser más apropiadas.

Por ejemplo, DC8E8 es capaz de discriminar entre AD preclínica, AD clínicamente incipiente y AD en etapa final completamente desarrollada (ver el documento WO2013/041962). DC8E8 despliega tinción de las etapas tempranas (monómeros, dímeros de tau) de tau patológica en AD preclínica de humano – etapa I de Braak. El anticuerpo reconoce la etapa de oligómeros de tau patológica y la etapa de polímeros de tau patológica (ovillos). En la enfermedad de Alzheimer completamente desarrollada (etapa final – etapa IV de Braak), DC8E8 reconoce principalmente los polímeros de tau patológica en formas de ovillos neurofibrilares, placas neuríticas e hilos neuríticos. DC8E8 reconoce todas las etapas de desarrollo de la formación de ovillo en la enfermedad de Alzheimer.

DC8E8 reconoce las etapas tempranas de desarrollo de la formación de ovillo – etapa monomérica, dimérica y oligomérica temprana, y etapa oligomérica tardía, preovillo, así como las etapas tardías de desarrollo de polímeros de tau patológica – ovillos neurofibrilares intracelulares y extracelulares.

5 Por lo tanto, “diagnosticar” o “hacer un diagnóstico”, tal como se utilizan en la presente memoria, también es inclusivo de hacer un pronóstico, que puede proporcionar la predicción de un resultado clínico (con o sin tratamiento médico), seleccionar un tratamiento apropiado (o si el tratamiento será o no efectivo), o monitorizar un tratamiento actual y potencialmente cambiar el tratamiento, sobre la base de la medición de los niveles de tau patológica.

10 “Funciones efectoras” del anticuerpo se refiere a aquellas actividades biológicas que se pueden atribuir a una región Fc (una región Fc de secuencia nativa o región Fc variante de secuencia de aminoácido) de un anticuerpo. Los ejemplos de funciones efectoras del anticuerpo incluyen unión a C1q; citotoxicidad dependiente del complemento; unión al receptor de Fc; citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo (ADCC); fagocitosis; y una regulación negativa de los receptores de superficie celular (por ejemplo el receptor de célula B; BCR).

El término “epítipo” o “determinante antigénico” se refiere a un sitio en un antígeno al cual se une específicamente una inmunoglobulina o anticuerpo (o fragmento de unión a antígeno del mismo). Los epítipos se pueden formar tanto a partir de aminoácidos contiguos como de aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por el pliegue terciario de una proteína. Los epítipos formados a partir de aminoácidos contiguos típicamente son retenidos al exponerse a solventes desnaturizantes mientras que los epítipos formados por el pliegue terciario típicamente se pierden al tratarlos con solventes desnaturizantes. Un epítipo típicamente incluye por lo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos, con frecuencia en una conformación espacial única. Los métodos para determinar la conformación espacial de los epítipos incluyen, por ejemplo, cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear bidimensional. Ver, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996). Un “epítipo conformacional” es un epítipo al cual se une el anticuerpo o fragmento de unión a tau en una manera específica de la conformación. En el caso de epítipos basados en proteína, la unión puede depender de la estructura secundaria, terciaria o cuaternaria de la proteína portadora del epítipo. Es decir, el anticuerpo se une en una manera específica de la estructura, una manera específica de la estructura terciaria, o una manera específica de la estructura cuaternaria. Un epítipo conformacional es aquel que está presente en tau patológica (por ejemplo presente en Tau 151-391/4R).

Los anticuerpos y fragmentos de unión a tau descritos en la presente memoria presentan como su “epítipo” cualquiera de uno o más de los siguientes cuatro sitios de tau, algunos de los cuales o todos son epítipos conformacionales: 268-HQPGGG-273 (SEC ID N°: 148) (dentro del 1^{er} dominio de repetición de la proteína tau), 299-HVPGGG-304 (SEC ID N°: 149) (dentro del 2^o dominio de repetición de la proteína tau), 330-HKPGGG-335 (SEC ID N°: 150) (dentro del 3^{er} dominio de repetición de la proteína tau), y 362-HVPGGG-367 (SEC ID N°: 149) (dentro del 4^o dominio de repetición de la proteína tau). Se hace referencia a estos epítipos también en la presente memoria como QT1, QT2, QT3, y QT4, respectivamente. DC8E8 se une a todos los QT1-QT4; de hecho, el epítipo de DC8E8 es HXPGGG, en el que X es cualquier aminoácido (SEC ID N° 157).

La digestión de los anticuerpos con papaína produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, llamados fragmentos “Fab”, cada uno con un sitio de unión a antígeno individual, y un fragmento “Fc” residual, cuyo nombre refleja su capacidad para cristalizar fácilmente (fragmento cristizable). El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')₂ que presenta dos sitios de unión a antígeno y sigue siendo capaz de entrelazar el antígeno. “Fv” es aquella porción de la cadena pesada que está incluida en un fragmento Fab. Cualquiera de estos fragmentos también puede ser producido de manera recombinante. La porción Fc de un anticuerpo está asociada con las funciones efectoras del anticuerpo, incluyendo citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento o fagocitosis. Las alteraciones (por ejemplo, mutaciones o cambios de glucosilación) en la región Fc de un anticuerpo se pueden utilizar para modular cualquiera de sus funciones efectoras así como para incrementar su tiempo de vida media en suero y otras propiedades farmacocinéticas.

El fragmento Fab también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab por la adición de unos cuantos residuos en el extremo carboxi terminal del dominio CH1 de la cadena pesada incluyendo una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación en la presente memoria para Fab' en el que el o los residuos cisteína de los dominios constantes llevan por lo menos un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpo F(ab')₂ originalmente se produjeron como pares de fragmentos Fab' los cuales presentan cisteínas de bisagra entre los mismos. También se conocen otros acoplamiento químicos de fragmento de anticuerpo.

El término “Fc”, tal como se utiliza en la presente memoria, incluye el polipéptido que comprende la región constante de un anticuerpo excluyendo el primer dominio de inmunoglobulina de la región constante. Por lo tanto Fc se refiere a los últimos dos dominios de inmunoglobulina de la región constante de IgA, IgD, e IgG, y a los últimos tres dominios de inmunoglobulina de la región constante de IgE e IgM, y la bisagra flexible N-terminal a estos dominios. Para IgA e IgM, Fc puede incluir la cadena J. Para IgG, Fc comprende los dominios de inmunoglobulina C gamma 2 y C gamma 3 (Cgamma2 y Cgamma3) y la bisagra entre C gamma 1 (Cgamma1) y C gamma 2 (Cgamma2).

Aunque los límites de la región Fc pueden variar, la región Fc de la cadena pesada de IgG de humano usualmente se define de modo que comprende a los residuos C226 o P230 a su extremo carboxilo terminal, en el que la numeración es de acuerdo con el sistema de numeración de EU. Para IgG1 de humano la región Fc se define en la presente memoria, en un aspecto, para que comprenda el residuo P232 a su extremo carboxilo terminal, en el que la numeración es de acuerdo con el sistema de numeración de EU (Edelman G M et al., (1969) Proc Natl Acad Sci USA, 63(1): 78-85). La lisina C-terminal (residuo 447 de acuerdo con el sistema de numeración de EU) de la región Fc se puede retirar, por ejemplo, durante la producción o purificación del anticuerpo, o diseñando de manera recombinante el ácido nucleico que codifica una cadena pesada del anticuerpo. Por consiguiente, una composición de anticuerpos intactos puede comprender poblaciones de anticuerpo con todos los residuos K447 eliminados, poblaciones de anticuerpo sin ningún residuo K447 eliminado, y poblaciones de anticuerpo que tengan una mezcla de anticuerpos con y sin el residuo K447. Fc se puede referir a esta región en aislamiento o a esta región en el contexto de un polipéptido de Fc, por ejemplo un anticuerpo. El Fc puede ser un Fc de secuencia nativa o un Fc variante. Los reemplazos de residuos de aminoácido en la porción Fc para alterar la función efectora del anticuerpo son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Winter et al., patentes US nº 5.648.260 y 5.624.821). Un Fc apropiado, descrito en la solicitud del PCT WO 93/10151, es un polipéptido de cadena individual que se extiende desde la región bisagra N-terminal hasta el extremo C-terminal nativo de la región Fc de un anticuerpo de IgG1 de humano. Otro polipéptido de Fc útil es la muteína de Fc descrita en la patente US nº 5.457.035 y en Baum et al., 1994, EMBO J. 13:3992-4001. La secuencia de aminoácido de esta muteína es idéntica a la de la secuencia de Fc nativa presentada en el documento WO 93/10151, excepto que el aminoácido 19 se ha cambiado de Leu a Ala, el aminoácido 20 se ha cambiado de Leu a Glu, y el aminoácido 22 se ha cambiado de Gly a Ala. La muteína exhibe afinidad reducida para los receptores de Fc.

Los términos "receptor de Fc" o "FcR" se utilizan para describir un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. El FcR preferido es un FcR de humano de secuencia nativa. Asimismo, un FcR preferido es uno que liga un anticuerpo de IgG (un receptor gamma) e incluye los receptores de las subclases de Fc.gamma.RI, Fc.gamma.RII, y Fc.gamma.RIII, incluyendo variantes alélicas y formas empalmadas de manera alternada de estos receptores. Los receptores Fc.gamma.RII incluyen Fc.gamma.RIIA (un "receptor activador") y Fc.gamma.RIIB (un "receptor inhibidor"), los cuales presentan secuencias de aminoácido similares que difieren principalmente en los dominios citoplasmáticos de los mismos. El receptor activador Fc.gamma.RIIA contiene un motivo de activación basado en tirosina de inmuno-receptor (ITAM) en su dominio citoplasmático. El receptor inhibidor Fc.gamma.RIIB contiene un motivo de inhibición basado en tirosina de inmunorreceptor (ITIM) en su dominio citoplasmático (ver revisión M. en Daron, Annu. Rev. Immunol 15:203-234 (1997)). Los FcRs son revisados en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991); Capel et al, Immunomethods 4:25-34 (1994); y de Haas et al, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995). Otros FcRs, incluyendo aquellos que serán identificados en el futuro, resultan comprendidos por el término "FcR" en la presente memoria. El término también incluye al receptor neonatal, FcRn, el cual es responsable de la transferencia de las IgGs maternas al feto (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) y Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)), y regula la homeostasis de las inmunoglobulinas.

"Fv" es también el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio de reconocimiento y de unión a antígeno completo. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera en asociación estrecha, no covalente. Es en esta configuración que las tres regiones hipervariables de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión a antígeno en la superficie del dímero VH-VL. Colectivamente, las seis regiones hipervariables confieren especificidad de unión a antígeno al anticuerpo. Sin embargo, incluso un dominio variable individual (o la mitad de un Fv que comprende solamente tres regiones hipervariables específicas para un antígeno) presenta la capacidad de reconocer y ligar al antígeno, aunque a una afinidad más baja que la del sitio de unión completo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un anticuerpo humanizado que comprende una "región de estructura base" variable de la cadena pesada o de la cadena ligera proveniente de una secuencia particular de inmunoglobulina de estirpe germinal de humano puede contener diferencias de aminoácido en comparación con la región de estructura base variable de la cadena pesada o de la cadena ligera de la secuencia de estirpe germinal particular debido a, por ejemplo, mutaciones somáticas naturales o introducción intencional de mutación dirigida a sitio. Sin embargo, un anticuerpo humanizado seleccionado típicamente es por lo menos 90% idéntico en secuencia de aminoácido de la región de estructura base variable de la cadena pesada o de la cadena ligera a una secuencia de aminoácido codificada por la región de estructura base variable de la cadena pesada o de la cadena ligera de un gen de inmunoglobulina de estirpe germinal de humano y contiene residuos de aminoácido que identifican al anticuerpo humanizado como derivado de humano cuando se compara con las secuencias de aminoácido de inmunoglobulina de estirpe germinal de otras especies (por ejemplo, secuencias de estirpe germinal de murino). En ciertos casos, un anticuerpo humanizado puede preferentemente ser por lo menos 90%, más preferentemente por lo menos 95%, más preferentemente por lo menos 96%, más preferentemente por lo menos 97%, en particular por lo menos 98%, de manera más particular por lo menos 99% idéntico en secuencia de aminoácido de la región de estructura base variable de la cadena pesada o de la cadena ligera a la secuencia de aminoácido de la región de estructura base variable de la cadena pesada o de la cadena ligera codificada por el gen de inmunoglobulina de estirpe germinal. Típicamente, la región de estructura base variable de la cadena pesada o de la cadena ligera de un anticuerpo humanizado derivado de una secuencia particular de estirpe germinal de humano muestra no más de 11 aminoácidos, preferentemente no más de 5, o incluso más

preferentemente no más de 4, 3, o 1 diferencia a partir de la secuencia de aminoácido de la región de estructura base variable de la cadena pesada o de la ligera codificada por el gen de inmunoglobulina de estirpe germinal de humano.

“Células efectoras de humano” son leucocitos que expresan uno o más FcRs y efectúan las funciones efectoras. Preferentemente, las células expresan por lo menos Fc γ RIII y efectúan la función efectora de ADCC. Los ejemplos de leucocitos de humano que median ADCC incluyen células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) células asesinas naturales (NK) monocitos, células T citotóxicas y neutrófilos; siendo preferidas las PBMC y las células NK. Las células efectoras se pueden aislar a partir de una fuente nativa de las mismas, por ejemplo a partir de sangre o PBMC como se describe en la presente memoria.

Las “secuencias de estirpe germinal de humano” se encuentran de manera natural en la población humana. Una combinación de dichos genes de estirpe germinal genera la diversidad de anticuerpo. Las secuencias de anticuerpo de estirpe germinal para la cadena ligera del anticuerpo provienen de los genes “v” y de los genes “j” kappa o lambda de estirpe germinal de humano conservados. De manera similar las secuencias de la cadena pesada provienen de los genes “v”, “d” y “j” de estirpe germinal (LeFranc, M-P, and LeFranc, G, “The Immunoglobulin Facts Book” Academic Press, 2001). Existen bases de datos bien conocidas, públicamente disponibles para todas las secuencias de estirpe germinal conocidas.

El término “bisagra” o “región bisagra” o “región bisagra del anticuerpo” en la presente memoria incluye el polipéptido flexible que comprende los aminoácidos entre el primero y el segundo dominios constantes de un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo. La “región bisagra” como se menciona en la presente memoria es una región de secuencia de 6-62 aminoácidos de longitud, sólo presente en IgA, IgD e IgG, que comprende los residuos cisteína que sirven de puente a las dos cadenas pesadas. Desde el punto de vista estructural, en un aspecto, el dominio CH1 de IgG termina en la posición EU 220, y el dominio CH2 de IgG comienza en el residuo en la posición EU 237. Por lo tanto, para IgG la bisagra de anticuerpo se define en la presente memoria, en un aspecto, para que incluya las posiciones 221 (D221 en IgG1) a 231 (A231 en IgG1), en las que la numeración está de acuerdo con el sistema de numeración EU.

El término “anticuerpo humanizado” se refiere a anticuerpos en los cuales las regiones de estructura base (FR) y/o las regiones determinantes de complementariedad (CDR) han sido modificadas para que comprendan la CDR de una inmunoglobulina de especificidad diferente (ratón) en comparación con aquella de la inmunoglobulina progenitora (humano). En un aspecto, se injerta una CDR de murino en la región de estructura base de un anticuerpo de humano para preparar el “anticuerpo humanizado”. En otro aspecto, las estructuras base de humano se “injertan” o se empalman en anticuerpos de ratón, preservando las CDR del anticuerpo de ratón y reemplazando sus estructuras base con las estructuras base de origen humano. El injerto y empalme se pueden efectuar utilizando diversas tecnologías de ADN recombinante, incluyendo PCR y mutagénesis. Existen diversos métodos de humanización en la técnica (por ejemplo, injerto de CDR, reconfiguración, animales transgénicos, genotecas combinatorias). Ver, por ejemplo, Riechmann, L., *et al.*, Nature 332 (1988) 323-327; Neuberger, M. S., *et al.*, Nature 314 (1985) 268-270; Sastry L, Alting-Mess M, Huse WD, Short JM, Sorge JA, Hay BN, Janda KD, Benkovic SJ, Lerner RA (1989) Cloning of the immunological repertoire in for generation of monoclonal catalytic antibodies: construction of a heavy chain variable region-specific cDNA library. Proc Natl Acad Sci USA 86, 5728-5732; y Huse WD, Sastry S, Iverson SA, Kang AS, Alting-Mees M, Burton DR, Benkovic SJ, Lerner RA (1989) Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. Science 246, 1275-1281. Los anticuerpos humanizados resultan de diseñar genéticamente otro anticuerpo para hacerlo más de tipo humano al tiempo que retiene sus propiedades de unión a antígeno originales. Presta, L.G. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function. Advanced Drug Delivery Reviews, Volumen 58, Números 5-6: 640-656 (2006). La elección de los dominios variables de humano, tanto ligeros como pesados, para ser utilizados en la elaboración de los anticuerpos humanizados es muy importante para reducir la antigenicidad. De acuerdo con el denominado método de “mejor ajuste”, la secuencia del dominio variable de un anticuerpo de roedor se criba contra una genoteca de secuencia de dominio variable de humano conocidas o una genoteca de secuencias de estirpe germinal de humano. La secuencia de humano que sea la más cercana a la del roedor puede entonces ser aceptada como la región de estructura base de humano para el anticuerpo humanizado (Sims *et al.*, J. Immunol. 1993; 151:2296 *et seq.*; Chothia *et al.*, Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 1987; 196:901-917). Otro método utiliza una región de estructura base particular derivada partir de la secuencia de consenso de todos los anticuerpos de humano de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. Se puede utilizar la misma estructura base para varios anticuerpos humanizados diferentes (Carter *et al.*, PNAS USA, 1992; 89:4285 *et seq.*; Presta *et al.*, J Immunol 1993; 151:2623 *et seq.*). Otros métodos diseñados para reducir la inmunogenicidad de la molécula de anticuerpo en un paciente humano incluyen anticuerpos revestidos (ver, por ejemplo, patente US nº 6,797,492 y publicaciones de solicitud de patente US 20020034765 y 20040253645) y anticuerpos que han sido modificados mediante análisis y remoción de epítipo de célula T (ver, por ejemplo, publicaciones de solicitud de patente U.S. 20030153043 y patente US nº 5.712.120).

Las CDR particularmente preferidas de los anticuerpos humanizados descritos en la presente memoria corresponden a las secuencias de CDR del anticuerpo DC8E8 monoclonal de ratón, específicamente SEC ID nº 1-6. Una copia de los anticuerpos humanizados y fragmentos de unión a tau de los mismos descritos en la presente

memoria (por ejemplo una inmunoglobulina con la misma región variable de la cadena pesada o la cadena ligera como las descritas en la presente memoria), elaborada utilizando métodos recombinantes o cualesquiera otros métodos (excepto un anticuerpo que exista de manera natural), también es un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a tau del mismo dentro del alcance del término.

El término "región hipervariable" cuando se utiliza en la presente memoria se refiere a los residuos de aminoácido de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. En un aspecto, de acuerdo con Kabat, la región hipervariable por lo general comprende los residuos de aminoácido de una "región determinante de complementariedad" o "CDR" (por ejemplo los residuos 24-34 (L1), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) en el dominio variable de la cadena ligera y 31-35 (H1), 50-65 (H2) y 95-102 (H3) en el dominio variable de la cadena pesada; Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)) y/o aquellos residuos de una "asa hipervariable" (por ejemplo los residuos 26-32 (L1), 50-52 (L2) y 91-96 (L3) en el dominio variable de la cadena ligera y 26-32 (H1), 53-55 (H2) y 96-101 (H3) en el dominio variable de la cadena pesada; Chothia y Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)).

Los residuos de la "región de estructura base" o "FR" son aquellos residuos del dominio variable diferentes de los residuos de la región hipervariable como se define en la presente memoria. En el sistema de numeración único del IMGT, los aminoácidos conservados siempre presentan la misma posición, por ejemplo cisteína 23 (1a-CYS), triptófano 41 (TRP-CONSERVADO), aminoácido hidrófobo 89, cisteína 104 (2a-CYS), fenilalanina o triptófano 118 (J-PHE o J-TRP). Ver, por ejemplo, Lefranc M.-P., *Immunology Today* 18, 509 (1997); Lefranc M.-P., *The Immunologist*, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.-P., Pommié, C., Ruiz, M., Giudicelli, V., Foulquier, E., Truong, L., Thouvenin-Contet, V. and Lefranc, Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003). En otro aspecto, la numeración única del IMGT proporciona una delimitación estandarizada de las regiones de estructura base (FR1-IMGT: posiciones 1 a 26, FR2-IMGT: 39 a 55, FR3-IMGT: 66 a 104 y FR4-IMGT: 118 a 128) y de las regiones determinantes de complementariedad: CDR1-IMGT: 27 a 38, CDR2-IMGT: 56 a 65 y CDR3-IMGT: 105 a 117. Debido a que los huecos representan posiciones no ocupadas, las longitudes de CDR-IMGT (mostradas entre corchetes y separadas por puntos, por ejemplo [8.8.13]) devienen información importante. La numeración única del IMGT se utiliza en representaciones gráficas 2D, designadas como collares de perlas del IMGT. Ver, por ejemplo, Ruiz, M. y Lefranc, M.-P., *Immunogenetics*, 53, 857-883 (2002); Kaas, Q. y Lefranc, M.-P., *Current Bioinformatics*, 2, 21-30 (2007). Esta también se utiliza para representar estructuras 3D. Ver, por ejemplo, IMGT/3Dstructure-DB Kaas, Q., Ruiz, M. y Lefranc, M.-P., *T cell receptor and MHC structural data. Nucl. Acids. Res.*, 32, D208-D210 (2004). Los residuos de estructura base o de FR son aquellos residuos del dominio variable diferentes de y que encierran a las regiones hipervariables.

Utilizando el sistema de numeración de Kabat, la secuencia de aminoácido lineal real puede contener menos aminoácidos o aminoácidos adicionales correspondientes a un acortamiento de, o inserción en, una FR o HVR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de la cadena pesada puede incluir un inserto de un aminoácido individual (residuo 52a de acuerdo con Kabat) después del residuo 52 de H2 y residuos injertados (por ejemplo los residuos 82a, 82b, and 82c, etc. de acuerdo con Kabat) después del residuo 82 de FR de la cadena pesada. La numeración de Kabat de los residuos se puede determinar para un anticuerpo dado mediante alineación en regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada de Kabat "estándar".

El término "inmunogenicidad" o inmunogénica, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una respuesta de anticuerpo a la administración de un fármaco terapéutico. La inmunogenicidad hacia los anticuerpos y fragmentos de unión a tau proporcionados en la presente memoria se obtiene utilizando pruebas cuantitativas y cualitativas para detección de anticuerpos contra dichas proteínas, polipéptidos y péptidos terapéuticos en fluidos biológicos. Dichas pruebas incluyen, pero no se limitan a, radioinmunoensayo (RIA), prueba con inmunosorbente ligado a enzima (ELISA), inmunoensayo luminiscente (LIA), e inmunoensayo fluorescente (FIA). El análisis de dicha inmunogenicidad implica comparar la respuesta de anticuerpo después de la administración de anticuerpos y fragmentos de unión a tau proporcionados en la presente memoria con la respuesta de anticuerpo después de la administración de una proteína, polipéptido o péptido terapéutico de control o del vehículo de suministro o amortiguador de suministro.

Las "cadenas ligeras" de los anticuerpos de cualquier especie vertebrada pueden ser asignadas a uno de dos tipos claramente distintos, llamados kappa (κ) y lambda (λ), sobre la base de las secuencias de aminoácido de sus dominios constantes.

Los "anticuerpos nativos" usualmente son glucoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150,000 Daltons, constituidas por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Cada cadena ligera está ligada a una cadena pesada mediante un puente de disulfuro covalente, aunque el número de enlazamientos de disulfuro varía entre las cadenas pesadas de isotipos de inmunoglobulina diferentes. Cada cadena pesada y ligera también presenta puentes de disulfuro intracatenarios espaciados regularmente. Cada cadena pesada presenta en un extremo un dominio variable (VH) seguido por un número de dominios constantes. Cada cadena ligera presenta un dominio variable en un extremo (VL) y un dominio constante en su otro extremo. El dominio constante de la cadena ligera está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada, y el dominio variable de la cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada. Se cree que

residuos de aminoácido particulares forman una interfaz entre los dominios variables de la cadena ligera y de la cadena pesada.

El término “ácido nucleico” tal como se utiliza en la presente memoria, pretende incluir moléculas de ADN y moléculas de ARN. Una molécula de ácido nucleico puede ser de cadena individual o de cadena doble, pero preferentemente es ADN de cadena doble.

El “porcentaje de identidad” entre dos secuencias de ácidos nucleicos o de aminoácidos significa el porcentaje de nucleótidos o residuos de aminoácido idénticos entre las dos secuencias que se comparan, obtenido después de alineación óptima. Siendo este porcentaje puramente estadístico y las diferencias entre las dos secuencias están distribuidas de manera aleatoria a lo largo de su longitud. La comparación de dos secuencias de ácido nucleico o de aminoácido tradicionalmente se lleva a cabo comparando las secuencias después de haber sido alineadas óptimamente, dicha comparación es capaz de ser llevada a cabo por segmento o utilizando una “ventana de alineación”. La alineación óptima de las secuencias para comparación se puede llevar a cabo, además de la comparación manual, por medio del algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1981) [Ad. App. Math. 2:482], por medio del algoritmo de homología local de Needleman y Wunsch (1970) [J. Mol. Biol. 48:443], por medio del método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman (1988) [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444] o por medio de software informático que utiliza estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de software de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI, o mediante el software de comparación BLAST NR o BLAST P). Por ejemplo, la identidad de una secuencia puede existir a lo largo de una región que tenga una longitud de por lo menos aproximadamente 75-100 unidades secuenciales, a lo largo de una región que tenga una longitud de aproximadamente 50 unidades secuenciales, o, en casos en que no se especifique, a través de la secuencia completa de una secuencia de polipéptido.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de ácido nucleico o de aminoácido se determina comparando las dos secuencias alineadas de manera óptima en las que la secuencia de ácido nucleico o de aminoácido que se deben comparar puede tener adiciones o deleciones en comparación con la secuencia de referencia para alineación óptima entre las dos secuencias. El porcentaje de identidad se calcula determinando el número de posiciones en las que el residuo de nucleótido o de aminoácido es idéntico entre las dos secuencias, por ejemplo entre las dos secuencias completas, dividiendo el número de posiciones idénticas entre el número total de posiciones en la ventana de alineación y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad entre las dos secuencias. En un aspecto, las identidades de secuencia en porcentaje entre anticuerpos se determinan con secuencias de anticuerpo máximamente alineadas mediante la convención de numeración de Kabat. Después de la alineación, si una región de anticuerpo de interés (por ejemplo, la región variable madura completa de una cadena pesada o ligera) está siendo comparada con la misma región de un anticuerpo de referencia, la identidad de secuencia en porcentaje entre las regiones de anticuerpo de interés y de referencia es el número de posiciones ocupadas por el mismo aminoácido tanto en la región de anticuerpo de interés como en la región de anticuerpo de referencia dividido entre el número total de posiciones alineadas de las dos regiones, sin contar los huecos, multiplicado por 100 para convertirlo en porcentaje.

Por ejemplo, se puede utilizar el programa BLAST, “BLAST 2 sequences” (Tatusova *et al.*, “Blast 2 sequences - a new tool for comparing protein and nucleotide sequences”, FEMS Microbiol., 1999, Lett. 174:247-250) disponible en el sitio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/bl2.html>, con los parámetros predeterminados (especialmente para los parámetros “castigo por hueco abierto”: 5, y “castigo por hueco de extensión”: 2; siendo la matriz seleccionada por ejemplo la matriz “BLOSUM 62” propuesta por el programa); el porcentaje de identidad entre las dos secuencias que se deben comparar es calculado directamente por el programa.

Para la secuencia de aminoácido que exhibe por lo menos 80%, por ejemplo 85%, 90%, 95% y 98% de identidad con una secuencia de aminoácido de referencia, los ejemplos preferidos incluyen aquellos que contienen la secuencia de referencia, algunas modificaciones, especialmente una deleción, adición o sustitución de por lo menos un aminoácido, truncamiento o extensión. En caso de sustitución de uno o más aminoácidos consecutivos o no consecutivos, se prefieren las sustituciones en las que los aminoácidos sustituidos están reemplazados con aminoácidos “equivalentes”. En la presente memoria, la expresión “aminoácidos equivalentes” pretende indicar cualesquiera aminoácidos que probablemente sean sustituidos por uno de los aminoácidos estructurales sin modificar, sin embargo, las actividades biológicas de los anticuerpos correspondientes y de aquellos ejemplos específicos definidos a continuación.

Los aminoácidos equivalentes se pueden determinar ya sea sobre su homología estructural con los aminoácidos por los cuales éstos son sustituidos o sobre los resultados de pruebas comparativas de actividad biológica entre los diversos anticuerpos que probablemente se generen. Como un ejemplo no limitativo la siguiente tabla 1 presenta en forma resumida las posibles sustituciones que probablemente se lleven a cabo sin que resulten en una modificación significativa de la actividad biológica del anticuerpo modificado correspondiente; las sustituciones inversas son naturalmente posibles bajo las mismas condiciones.

Tabla 1

Residuo original	Sustitución(es)
Ala (A)	Val, Gly, Pro
Arg (R)	Lys, His
Asn (N)	Gln
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
Gly (G)	Ala
His (H)	Arg
Ile (I)	Leu
Leu (L)	Ile, Val, Met
Lys (K)	Arg
Met (M)	Leu
Phe (F)	Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr, Cys
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Phe, Trp
Val (V)	Leu, Ala

En el contexto de la presente divulgación, los términos “tau patológica” y “tau de enfermedad” incluyen confórmers y estructuras de tau patológica y comprenden todos los siguientes: Tau tipo IA, IB, IIA, y IIB (descritos en detalle en el documento WO2004/007547 A2), tau desordenada, desestructurada (monómero, dímero, trímero, oligómero), tau desestructurada soluble, tau insoluble en sarcosil, depósitos de tau extracelular, agregados de tau, filamentos helicoidales emparejados, patología neurofibrilar, incluyendo lesiones neurofibrilares, ovillos, filamentos, fibrillas, esferoides axonales, formas altamente fosforilados de tau truncada y de tau de longitud completa, o cualquier otra forma de tau asociada con AD u otra tauopatía que sea detectable por los anticuerpos y/o fragmentos de unión a tau descritos en la presente memoria. Tau 151-391/4R (también referida como tau Δ (1-150;392-441)/4R) representa una forma de tau patológica.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa biológicamente o farmacológicamente compatible para uso *in vivo* en animales o humanos, y preferentemente significa aprobado por una agencia regulatoria del gobierno Federal o del gobierno estatal o listado en la U.S. Pharmacopeia u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y de manera más particular en humanos.

El término “célula hospedadora recombinante” (o simplemente “célula hospedadora”), tal como se utiliza en la presente memoria, pretende referirse a una célula en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Se debe entender que dichos términos pretenden referirse no solamente a la célula particular de interés sino a la progenie de dicha célula. Debido a que pueden ocurrir ciertas modificaciones en generaciones sucesivas debido ya sea a mutación o influencias ambientales, dicha progenie podría, de hecho, no ser idéntica a la célula progenitora, pero sigue estando incluida dentro del alcance del término “célula hospedadora” tal como se utiliza en la presente memoria.

El término “otra tauopatía” comprende todas las enfermedades neurológicas que están acompañadas por la aparición de formas anormales de proteína tau asociada a microtúbulo en los cerebros de los pacientes. El término incluye, pero no se limita a, las siguientes enfermedades: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, demencia británica, demencia danesa, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad con granos argirofílicos, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, demencia de solamente ovillo, tauopatía de la materia blanca con inclusiones gliales globulares, demencia frontotemporal (por ejemplo, FTDP-17), y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17. Ver, por ejemplo, Goedert M, Clavaguera F y Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. Trends Neurol. Sci. En un aspecto, una o más de dichas formas anormales de tau es reconocida por uno de los anticuerpos o fragmentos de unión descritos en la presente memoria en por lo menos una prueba. En algunos aspectos, la prueba es IHC. En otros aspectos, la prueba es ELISA.

Tal como se utiliza en la presente memoria “se une específicamente” en referencia a un anticuerpo significa que el anticuerpo se une a su antígeno o epítipo diana con mayor afinidad que con la que éste se une a un antígeno o antígenos o epítopos estructuralmente diferentes.

El término “resonancia de plasmón de superficie”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones biospecíficas en tiempo real mediante detección de alteraciones en las concentraciones de proteína dentro de una matriz de biosensor, por ejemplo utilizando el sistema BIAcore (Pharmacia

Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, N.J.). Para descripciones adicionales, ver ejemplo 1 y Jonsson, U., et al. (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26; Jonsson, U., et al. (1991) *Biotechniques* 11:620-627; Johnson, B., et al. (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131; y Johnson, B., et al. (1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277.

Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena individual" o "scFv" comprenden los dominios VH y VL del anticuerpo, en el que estos dominios están presentes en una cadena polipeptídica individual. Preferentemente, el polipéptido de Fv también comprende un enlazador polipeptídico entre los dominios VH y VL el cual permite que el scFv forme la estructura deseada para unión al antígeno. Para una revisión de scFv ver Pluckthun en *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

El término "tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria, se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico a un individuo, que presenta una enfermedad, un síntoma de enfermedad o una predisposición hacia una enfermedad, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, aminorar, mejorar o afectar la enfermedad, los síntomas de la enfermedad o la predisposición hacia la enfermedad. Asimismo, en tanto que las composiciones de la divulgación ya sea solas o en combinación con otro agente terapéutico curen, sanen, alivien, mitiguen, alteren, remedien, aminoren, mejoren o afecten por lo menos un síntoma de enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía que esté siendo tratada en comparación con dicho síntoma en ausencia del uso de la composición de anticuerpo anti-tau humanizado o fragmento de unión a tau del mismo, el resultado debe ser considerado un tratamiento del trastorno subyacente independientemente de si todos los síntomas del trastorno son o no curados, sanados, aliviados, mitigados, alterados, remediados, aminorados, mejorados o afectados.

El término "variable" se refiere al hecho de que ciertas porciones de los dominios variables difieren extensivamente en secuencia entre los anticuerpos y son utilizadas en la unión y especificidad de cada anticuerpo particular para su antígeno particular. Sin embargo, la variabilidad no está distribuida uniformemente a través de todos los dominios variables de los anticuerpos. Esta se concentra en tres segmentos llamados regiones hipervariables en los dominios variables tanto de la cadena ligera como de la cadena pesada. Las porciones más altamente conservadas de los dominios variables se llaman las regiones de estructura base (FR). Los dominios variables de las cadenas pesada y ligera nativas comprenden cada uno cuatro FR, que en gran medida adoptan una configuración de lámina beta, conectados por tres regiones hipervariables, las cuales forman asas que conectan, y en algunos casos forman parte de, la estructura de lámina beta. Las regiones hipervariables (HVR) en cada cadena son mantenidas juntas en proximidad cercana por las FR y, con las regiones hipervariables de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno de los anticuerpos (ver Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Los dominios constantes no están implicados directamente en la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero exhiben diversas funciones efectoras, tales como participación del anticuerpo en citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC).

El término "vector", tal como se utiliza en la presente memoria, pretende hacer referencia a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al cual ésta ha sido ligada. Un tipo de vector es un "plásmido", el cual se refiere a un asa de ADN de cadena doble circular en la que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, en el que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales en el genoma viral. Algunos vectores son capaces de replicación autónoma en una célula hospedadora en la que éstos han sido introducidos (por ejemplo, vectores bacterianos que presentan un origen de replicación bacteriano y vectores episómicos de mamífero). Otros vectores (por ejemplo, vectores no episómicos de mamífero) se pueden integrar en el genoma de una célula hospedadora después de la introducción en la célula hospedadora, y de esta manera se replican junto con el genoma hospedador. Asimismo, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los cuales éstos están ligados de manera operativa. Dichos vectores son referidos en la presente memoria como "vectores de expresión recombinantes" (o simplemente, "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión de utilidad en técnicas de ADN recombinante con frecuencia están en forma de plásmidos. En la presente divulgación, "plásmido" y "vector" se pueden utilizar de manera intercambiable debido a que el plásmido es la forma de vector más comúnmente utilizada. Sin embargo, la invención pretende incluir dichas otras formas de vectores de expresión, tales como vectores virales (por ejemplo, retrovirus defectuosos en cuanto a replicación, adenovirus y virus adenoasociados), los cuales cumplen funciones equivalentes.

La presente divulgación se puede entender más fácilmente haciendo referencia a la siguiente divulgación detallada de aspectos específicos incluidos en la presente memoria. Aunque la presente divulgación ha sido descrita haciendo referencia a detalles específicos de algunos aspectos de la misma, no se pretende que dichos detalles deban ser considerados como limitaciones sobre el alcance de la divulgación.

Anticuerpos humanizados que se unen a tau de enfermedad

En la presente memoria se proporcionan los primeros anticuerpos humanizados contra tau de enfermedad/patológica de humano que son capaces de reconocer cuatro regiones diferentes de tau en una manera dependiente de la conformación. De manera más particular, los anticuerpos humanizados descritos en la presente memoria son capaces de ligar por lo menos uno, dos, tres, o cuatro de QT1-QT4 de tal manera que éstos discriminan entre tau de tipo salvaje/normal y conformaciones de tau que están asociadas con AD (tau de

enfermedad). En algunos aspectos, dos, tres, o cuatro de los QT1-QT4 pueden ser ocupados simultáneamente por estos anticuerpos. En otras palabras, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau descritos en la presente memoria presentan como su "epítipo" cualquiera de uno o más de los siguientes cuatro sitios de tau, de los cuales algunos o todos son epítipos conformacionales: 268-HQPGGG-273 (SEC ID N°: 148) (dentro del 1^{er} dominio de repetición de la proteína tau), 299-HVPGGG-304 (SEC ID N°: 149) (dentro del 2^o dominio de repetición de la proteína tau), 330-HKPGGG-335 (SEC ID N°: 150) (dentro del 3^{er} dominio de repetición de la proteína tau), y 362-HVPGGG-367 (SEC ID N°: 149) (dentro del 4^o dominio de repetición de la proteína tau). Estos epítipos también son mencionados en la presente memoria como QT1, QT2, QT3, y QT4, respectivamente. DC8E8 liga a todos los QT1-QT4; de hecho, el epítipo de DC8E8 es HXPGGG, en el que X es cualquier aminoácido.

En un aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau presentan afinidades para Tau 151-139/4R que son por lo menos 80% tan buenas si no es que mejores que la del anticuerpo monoclonal de ratón progenitor DC8E8. En un aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau retienen especificidad para los epítipos reconocidos por el anticuerpo DC8E8 de ratón. En un aspecto, estos anticuerpos presentan una o más propiedades bioquímicas convenientes (por ejemplo, regiones constantes de humano y por lo tanto inmunogenicidad reducida, niveles altos de expresión, solubilidad elevada, ausencia de agregación de proteína significativa después de la purificación, estabilidad elevada) que los hacen óptimos para ser utilizados en la clínica para tratamiento de AD y tauopatías relacionadas en humanos.

La humanización de DC8E8 se optimiza empíricamente mediante manipulación de los residuos de la estructura base. La versión inicial humanizada RHA/RKA (AX001) exhibe una disminución de 10 veces en la afinidad de unión para tau, con relación a la construcción de DC8E8 quimérica. Estos datos implican que uno o más residuos de aminoácido de la estructura base son importantes para humanizar DC8E8 con poca pérdida resultante de la actividad de unión. En contraste, una sola retromutación de la estructura base es suficiente para restaurar la afinidad de unión en el anticuerpo humanizado RHD (AX004). Esta superioridad es inesperada. Otras retromutaciones de un solo punto no presentan la misma ventaja inesperada en afinidad de unión. Ver, por ejemplo las construcciones RHF/RKA (AX006) y RHG/RKA (AX007). Y el siguiente mejor anticuerpo porta 10 retromutaciones. Ver AX002. De todas las combinaciones de retromutación analizadas, AX004 demostró tener la mejor afinidad de unión para tau (en la prueba descrita en la presente memoria), a pesar de tener una sola retromutación, y a diferencia de otras construcciones de retromutación individual. Otras construcciones humanizadas de afinidad mejorada incluyen, por ejemplo, AX002, AX005, AX037 y AX014, AX016, AX017, AX038, en las versiones de cadena ligera RKA y RKB, respectivamente.

También se proporcionan fragmentos de unión a tau (por ejemplo, porciones de anticuerpos) de los anticuerpos humanizados descritos en la presente memoria. Estos fragmentos también son capaces de unirse a por lo menos uno, dos, tres, o cuatro de QT1-QT4 (definidos anteriormente) de tal manera que éstos discriminan entre tau de tipo salvaje/normal y conformaciones de tau que están asociadas con AD. En algunos aspectos, todos los cuatro epítipos QT1-QT4 pueden estar ocupados por cuatro de los anticuerpos o fragmentos de unión a tau descritos en la presente memoria. En algunos aspectos, los fragmentos o porciones se unen a tau con la misma afinidad y propiedades del anticuerpo monoclonal de ratón DC8E8. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo o porciones capaces de unirse a uno o más de QT1-QT4, incluyen, pero no se limitan a fragmentos Fab (por ejemplo, mediante digestión con papaína), Fd, Fab' (por ejemplo, mediante digestión con pepsina y reducción parcial) y F(ab')₂ (por ejemplo, mediante digestión con pepsina), facb (por ejemplo, mediante digestión con plasmina), pFc' (por ejemplo, mediante digestión con pepsina o plasmina), Fd (por ejemplo, mediante digestión con pepsina, reducción parcial y re-agregación), Fv o scFv (por ejemplo, mediante técnicas de biología molecular), son provistos por la presente invención. Ver también, William E. Paul (ed.) Fundamental Immunology, 6^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins, NY, N.Y. (2008). Cualesquiera otros fragmentos cuyo tiempo de vida media haya sido incrementado mediante conjugación a otras moléculas, incluyendo fragmentos modificados con PEG, también están dentro del alcance de esta invención. Algunos fragmentos se pueden producir mediante corte enzimático, técnicas de síntesis o recombinantes, como se conoce de manera rutinaria en la materia, o como se proporciona en la presente memoria. Los anticuerpos también se pueden producir en una variedad de formas truncadas utilizando genes de anticuerpo en los cuales uno o más codones de detención han sido introducidos hacia el extremo 5' del sitio de detención natural. Por ejemplo, se puede diseñar un gen de combinación que codifica una porción de la cadena pesada de F(ab')₂ para que incluya secuencias de ADN que codifican el dominio CH1 y/o la región bisagra de la cadena pesada. Las diversas porciones de los anticuerpos se pueden unir entre sí químicamente utilizando técnicas convencionales, o se pueden preparar como una proteína contigua utilizando técnicas de ingeniería genética de rutina.

Dependiendo de la secuencia de aminoácido del dominio constante de sus cadenas pesadas, los anticuerpos intactos se pueden asignar a diferentes "clases". En un aspecto, existen seis clases principales de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG, IgY, e IgM, y varias de éstas se pueden dividir adicionalmente como "subclases" (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, e IgA2. Los dominios constantes de la cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de anticuerpos se denominan alfa (α), delta (δ), epsilon (ϵ), gamma (γ), y mu (μ), respectivamente. Las estructuras de subunidad y configuraciones tridimensionales de las diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas. En un aspecto, los anticuerpos descritos en la presente memoria presentan regiones constantes de cualquiera de los isotipos inmunogénicos existentes. Por ejemplo, las regiones constantes pueden ser de la región lambda o kappa y las regiones gamma-1, gamma-2, gamma-3, o gamma 4. Las regiones

constantes de isotipos mixtos también están comprendidas dentro del alcance de esta divulgación (por ejemplo, IgG1 mezclado con IgG4). Se ha percibido que algunos isotipos son superiores sobre los otros. Bruggemann M, Williams GT, Bindon CI, Clark MR, Walker MR, Jefferis R, Waldmann H, Neuberger MS (1987) Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies. *J. Exp. Med.* 166, 1351-1361; Bindon CI, Hale G, Bruggemann M, Waldmann H (1988) Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q. *J. Exp. Med.* 168, 127-42; Shaw DR, Khazaeli MB, LoBuglio AF (1988) Mouse/human chimeric antibodies to a tumor associated antigen: biologic activity of the four human IgG subclasses. *J. Natl. Cancer Inst.* 80, 1553-9; Steplewski Z, Sun LK, Shearman CW, Ghayeb J, Daddona P, Koprowski, H (1988) Biological activity of human-mouse IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4 chimeric monoclonal antibodies with antitumor specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 4852-6. En un conjunto de experimentos, descritos en estas referencias, los isotipos de humano IgM, IgG1, IgG2, IgG3 (dos alotipos), IgG4, IgA e IgE se comparan para lisis mediada por complemento autólogo así como para citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo (ADCC). Para lisis mediada por complemento, IgM e IgG1 de humano demuestran ser las más eficaces siendo los dos alotipos de IgG3 los siguientes mejores. IgG2 produce poca lisis mientras que los otros isotipos parecen no producir lisis. Los resultados para ADCC son que IgG1 de nuevo es muy eficaz seguida por cualquiera de IgG2, IgG3, o IgG4, dependiendo de la prueba (por ejemplo, tipo celular). Los otros isotipos, incluyendo IgM, son ineficaces. Pero los anticuerpos presentan muchas otras actividades (por ejemplo, promover la opsonización por parte de los macrófagos), y finalmente es difícil o incluso no posible predecir qué isotipo va a tener el mejor conjunto de propiedades para su uso deseado.

Otro factor que influye en la inmunogenicidad de un anticuerpo humanizado es la existencia de determinantes polimórficos en la región constante. Estas diferencias se pueden reducir al mínimo para antigenicidad reducida. Existen 18 alotipos de IgG de humano observadas con frecuencia razonable en la población: IgG1 presenta 4; IgG2 presenta 1; IgG3 presenta 13; IgG4 presenta 0. WHO (1976) Review of the notation for the allotypic and related markers of human immunoglobulins. *Eur. J. Immunol.* 6, 599-601. Además existen tres alotipos de las cadenas ligeras κ de humano. Algunos alotipos están presentes en algunos individuos y no en otros. Algunos son expresados de manera predominante entre la población japonesa.

En la materia se han descrito muchos métodos para humanizar anticuerpos no humanos. En un aspecto, un anticuerpo humanizado presenta uno o más residuos de aminoácido introducidos en el mismo provenientes de una fuente que no es humana. Estos residuos de aminoácido con frecuencia son mencionados como residuos "importados", los cuales típicamente se toman a partir de un dominio variable "importado". En un aspecto, la humanización se puede realizar esencialmente siguiendo el método de Winter y colaboradores (Jones et al, *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al, *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeven et al., *Science*, 239:1534-1536 (1988)), sustituyendo las secuencias de la región hipervariable por las secuencias correspondientes de un anticuerpo de humano. Por consiguiente, dichos anticuerpos "humanizados" son anticuerpos quiméricos (patente US nº 4.816.567) en los cuales sustancialmente menos de un dominio variable de humano intacto ha sido sustituido por la secuencia correspondiente proveniente de una especie no humano. En algunos aspectos, los anticuerpos humanizados son anticuerpos de humano en los cuales algunos residuos de la región hipervariable y posiblemente algunos residuos de FR son sustituidos por residuos provenientes de sitios análogos en anticuerpo de roedor.

La elección de los dominios variables de humano, tanto ligeros como pesados, que se van a utilizar en la elaboración de los anticuerpos humanizados es importante para reducir la antigenicidad. De acuerdo con el denominado método de "mejor ajuste", la secuencia del dominio variable de un anticuerpo de roedor se criba contra la genoteca completa de secuencias de dominio variable de humano conocidas. La secuencia de humano (región variable completa o sólo las estructuras base) que sea la más cercana a la del roedor es entonces aceptada como la región de estructura base (FR) de humano para el anticuerpo humanizado (Sims et al, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia et al, *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987)). Otro método utiliza una región de estructura base particular derivada partir de la secuencia de consenso de todos los anticuerpos humanos de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. La misma estructura base se puede utilizar para varios anticuerpos humanizados diferentes (Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); Presta et al., *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)).

En algunos aspectos, es importante que los anticuerpos se humanicen con retención de alta afinidad para el antígeno y otras propiedades biológicas favorables del progenitor (por ejemplo, anticuerpo de ratón). Para lograr este objetivo, de acuerdo con un aspecto, los anticuerpos humanizados se preparan mediante un procedimiento de análisis de las secuencias progenitoras y diversos productos humanizados conceptuales utilizando modelos tridimensionales de las secuencias progenitoras y humanizadas. Los modelos de inmunoglobulina tridimensionales son comúnmente disponibles y familiares para los expertos en la materia. Están disponibles programas de computadora que ilustran y despliegan las probables estructuras conformacionales tridimensionales de secuencias de inmunoglobulina candidatas seleccionadas. La inspección de estos despliegues permite el análisis del probable papel de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de residuos que influyen en la capacidad de la inmunoglobulina candidata para ligar su antígeno. De esta manera, los residuos de FR se pueden seleccionar y combinar a partir del receptor y las secuencias importadas de modo que se obtenga la característica de anticuerpo deseada, tal como afinidad incrementada para el antígeno o antígenos objetivo. En general, los residuos de la región hipervariable están directamente y más sustancialmente implicados en la influencia en la unión al antígeno.

Tabla 2

POLIPÉPTIDO	SEC ID N°	REGIÓN VARIABLE SOLAMENTE	SEC ID N°
CDR-H1	1	PESADA DC8E8	7
CDR-H2	2	LIGERA DC8E8	8
CDR-H3	3	PESADA QUIMÉRICA	9 (idéntica a 7)
CDR-L1	4	LIGERA QUIMÉRICA	10 (idéntico a 8)
CDR-L2	5	PESADA DC8E8 OPTIMIZADA	11 (idéntico a 7)
CDR-L3	6	LIGERA DC8E8 OPTIMIZADA	12 (idéntico a 8)

5 La tabla 2 anterior proporciona las SEC ID n° para algunas de las secuencias de aminoácido descritas en la presente memoria. En otro aspecto, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a tau, como se describe en la presente memoria, comprende SEC ID n° 1, 2, 3, como las CDR 1, 2, y 3 de la cadena pesada, respectivamente, y SEC ID n° 4, 5, 6, como las CDR 1, 2, y 3 de la cadena ligera, respectivamente. En algunos aspectos, este anticuerpo o fragmento comprende por lo menos una CDR, como se define de acuerdo con Kabat, cuya secuencia presenta por lo menos 80%, preferentemente por lo menos 85%, 90%, 95%, y 98% de identidad después de alineación óptima con una CDR de cualquiera de SEC ID n° 1 a 6.

10 En un aspecto, el anticuerpo (AX001) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHA (SEC ID N° 13) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX001-IgG1) o IgG4 (AXON001-IgG4).

15 En un aspecto, el anticuerpo (AX002) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHB (SEC ID N° 14) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX002-IgG1) o IgG4 (AXON002-IgG4).

20 En un aspecto, el anticuerpo (AX003) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHC (SEC ID N° 15) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX003-IgG1) o IgG4 (AXON003-IgG4).

25 En un aspecto, el anticuerpo (AX004) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHD (SEC ID N° 16) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX004-IgG1) o IgG4 (AXON004-IgG4).

30 En un aspecto, el anticuerpo (AX005) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHE (SEC ID N° 17) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX005-IgG1) o IgG4 (AXON005-IgG4).

35 En un aspecto, el anticuerpo (AX006) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHF (SEC ID N° 18) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 27). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX006-IgG1) o IgG4 (AXON006-IgG4).

En un aspecto, el anticuerpo (AX007) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHG (SEC ID N° 19) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX007-IgG1) o IgG4 (AXON007-IgG4).

40 En un aspecto, el anticuerpo (AX008) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHH (SEC ID N° 20) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX008-IgG1) o IgG4 (AXON008-IgG4).

45 En un aspecto, el anticuerpo (AX009) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHI (SEC ID N° 21) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX009-IgG1) o IgG4 (AXON009-IgG4).

50 En un aspecto, el anticuerpo (AX010) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHJ (SEC ID N° 22) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX010-IgG1) o IgG4 (AXON010-IgG4).

55 En un aspecto, el anticuerpo (AX011) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHK (SEC ID N° 23) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX011-IgG1) o IgG4 (AXON011-IgG4).

En un aspecto, el anticuerpo (AX012) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHL (SEC ID N° 24) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo

En un aspecto, el anticuerpo (AX029) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHE (SEC ID N° 17) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX029-IgG1) o IgG4 (AXON029-IgG4).

5 En un aspecto, el anticuerpo (AX030) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHF (SEC ID N° 18) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX030-IgG1) o IgG4 (AXON030-IgG4).

10 En un aspecto, el anticuerpo (AX031) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHG (SEC ID N° 19) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX031-IgG1) o IgG4 (AXON031-IgG4).

15 En un aspecto, el anticuerpo (AX032) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHH (SEC ID N° 20) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX032-IgG1) o IgG4 (AXON032-IgG4).

20 En un aspecto, el anticuerpo (AX033) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHI (SEC ID N° 21) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX033-IgG1) o IgG4 (AXON033-IgG4).

En un aspecto, el anticuerpo (AX034) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHJ (SEC ID N° 22) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX034-IgG1) o IgG4 (AXON034-IgG4).

25 En un aspecto, el anticuerpo (AX035) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHK (SEC ID N° 23) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX035-IgG1) o IgG4 (AXON035-IgG4).

30 En un aspecto, el anticuerpo (AX036) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHL (SEC ID N° 24) y la región variable de la cadena ligera VK (SEC ID N°8). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX036-IgG1) o IgG4 (AXON036-IgG4).

35 En un aspecto, el anticuerpo (AX037) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHM (SEC ID N° 25) y la región variable de la cadena ligera RKA (SEC ID N° 26). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX037-IgG1) o IgG4 (AXON037-IgG4).

40 En un aspecto, el anticuerpo (AX038) o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada RHM (SEC ID N°) y la región variable de la cadena ligera RKB (SEC ID N° 27). Este anticuerpo se proporciona con cualquiera de las regiones constantes de IgG1 (AX037-IgG1) o IgG4 (AXON037-IgG4).

45 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una cadena pesada de anticuerpo que comprende una región variable que se selecciona de entre de cualquiera de las regiones variables de la cadena pesada RHA, RHB, RHC, RHD, RHE, RHF, RHG, RHH, RHI, RHJ, RHK, RHL, y RHM. Cualquiera de estas regiones variables se puede ligar a una región constante de cualquier isotipo de humano, incluyendo regiones constantes con isotipos mixtos.

En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una cadena ligera de anticuerpo que comprende una región variable que se selecciona de entre de RKA y RKB. Cualquiera de estas regiones variables se puede ligar a una región constante de cualquier isotipo de humano, incluyendo regiones constantes con isotipos mixtos.

50 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una cadena pesada de anticuerpo de cualquiera de SEC ID N° 28-40 y 43-55.

55 En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una cadena ligera de anticuerpo que se selecciona de entre de SEC ID N° 57-59.

Las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de anticuerpos humanizados se pueden ligar a por lo menos una porción de una región constante de humano. Como se describió anteriormente en las definiciones, la elección de la región constante depende, en parte, de si se desean citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo, fagocitosis celular dependiente de anticuerpo y/o citotoxicidad dependiente del complemento. En un aspecto, los isotipos IgG1 e IgG3 de humano presentan citotoxicidad dependiente del complemento y los isotipos IgG2 e IgG4 no. En un aspecto, IgG1 e IgG3 de humano también inducen funciones efectoras mediadas por célula más fuertes que IgG2 e IgG4 de humano. Las regiones constantes de la cadena ligera pueden ser lambda o kappa. Un ejemplo de región constante kappa de la cadena ligera de humano presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N°: 170. La arginina N-terminal de SEC ID N°:170 puede estar omitida, en cuyo caso la región constante kappa de la cadena ligera presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N°:171. Un ejemplo de región constante de la cadena pesada de IgG1 de humano presenta la secuencia de aminoácido

de SEC ID N°:172. Un ejemplo de la región constante de la cadena pesada de IgG4 de humano presenta la secuencia de aminoácido de SEC ID N°:173. Los anticuerpos pueden ser expresados como tetrámeros que contienen dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, como cadenas pesadas separadas, cadenas ligeras, como Fab, Fab', F(ab')₂, y Fv, o como anticuerpos de cadena individual en los cuales los dominios variables maduros de la cadena pesada y la cadena ligera están ligados a través de un espaciador.

Las secuencias de ADNc que codifican las regiones constantes de anticuerpos de humanos son conocidas por el experto en la materia. En un aspecto, secuencias de ejemplo de ADNc disponibles a través de, por ejemplo, GenBank, son las siguientes: región de la cadena pesada constante de IgG1 de humano: N° de acceso de GenBank: J00228; región de la cadena pesada constante de IgG2 de humano: N° de acceso de GenBank: J00230; región de la cadena pesada constante de IgG3 de humano: N° de acceso de GenBank: X04646; región de la cadena pesada constante de IgG4 de humano: N° de acceso de GenBank: K01316; y región constante de la cadena ligera kappa de humano: N° de acceso de GenBank: J00241. En un aspecto, la región constante también puede ser modificada de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, en una región constante de IgG4, el residuo S241 puede ser mutado a un residuo prolina (P) para permitir la formación de puente de disulfuro completo en la bisagra (ver, por ejemplo, Angel et al., Mol. Immunol. 1993; 30:105-8).

Para mayor claridad, la siguiente tabla 3 presenta en forma resumida las diversas secuencias de aminoácido correspondientes a las diversas regiones variables de algunos de los anticuerpos humanizados descritos en la presente memoria.

Tabla 3

ÚNICAMENTE REGIÓN PESADA VARIABLE HUMANIZADA	SEC ID N°	ÚNICAMENTE REGIÓN LIGERA VARIABLE HUMANIZADA	SEC ID N°
RHA	13	RKA	26
RHB	14	RKB	27
RHC	15		
RHD	16		
RHE	17		
RHF	18		
RHG	19		
RHH	20		
RHI	21		
RHJ	22		
RHK	23		
RHL	24		
RHM	25		

La siguiente tabla 4 presenta en forma resumida las secuencias de aminoácido correspondientes a las diversas secuencias de longitud completa de los anticuerpos de ratón y humanizados descritos en la presente memoria.

Tabla 4

Completa variable y pesada constante de IgG1	SEC ID N°	Completa variable y pesada constante de IgG4	SEC ID N°
RHA	28	RHA	43
RHB	29	RHB	44
RHC	30	RHC	45
RHD	31	RHD	46
RHE	32	RHE	47
RHF	33	RHF	48
RHG	34	RHG	49
RHH	35	RHH	50
RHI	36	RHI	51
RHJ	37	RHJ	52
RHK	38	RHK	53
RHL	39	RHL	54
RHM	40	RHM	55
cDC8E8	41	cDC8E8	56
DC8E8 de ratón	42		

La siguiente tabla 5 resume las diversas secuencias de aminoácido correspondientes a las diversas secuencias de longitud completa de las cadenas ligeras de los anticuerpos humanizados descritos en la presente memoria

Tabla 5

Ligera variable humanizada completa constante K	SEC ID N°
RKA	57
RKB	58
cDC8E8 kappa	59

También se proporcionan anticuerpos quiméricos y fragmentos de unión a tau de los mismos. En un aspecto, el anticuerpo quimérico o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada DC8E8 VH (SEC ID N° 9) y la región variable de la cadena ligera DC8E8 VK (SEC ID N° 10) junto con una región constante de IgG1 de humano (SEC ID N° 172) para la cadena pesada y una región constante kappa (SEC ID N° 170) para la cadena ligera. En otro aspecto, el anticuerpo quimérico o fragmento de unión a tau del mismo comprende la región variable de la cadena pesada DC8E8 VH (SEC ID N° 9) y la región variable de la cadena ligera DC8E8 VK (SEC ID N° 10) junto con una región constante de IgG4 de humano (SEC ID N° 173) para la cadena pesada y una región constante kappa (SEC ID N° 170) para la cadena ligera.

En un aspecto, el anticuerpo humanizado o un fragmento/porción de unión a tau del mismo se elabora de manera recombinante. En otro aspecto, el anticuerpo humanizado o un fragmento/porción de unión a tau del mismo se elabora, por lo menos parcialmente, mediante síntesis química. En un aspecto, el anticuerpo quimérico o un fragmento/porción de unión a tau del mismo se elabora de manera recombinante. En otro aspecto, el anticuerpo quimérico o un fragmento/porción de unión a tau del mismo se elabora, por lo menos parcialmente, mediante síntesis química.

La tabla 6 resume las secuencias para algunas de las otras moléculas relacionadas con humanización descritas en la presente memoria.

Tabla 6

Molécula	Secuencia de aminoácido	Ácido nucleico SEC ID n°
Y15982 Igkv8-21*01	60	72
L17135 Igkv8-28*02	61	73
Y15980 IGKV8-19*01	62	74
AJ235948 IGKV8-30*01	63	75
AJ235947 IGKV8-28*01	64	76
X72449	65	77
AC160990 Musmus IGHV1-81*01	66	78
AC160473 Musmus IGHV1-77*01	67	79
AC160990 Musmus IGHV1-83*01	68	80
AC160473 Musmus IGHV1-75*01	69	81
X02064 Musmus IGHV1-54*02	70	82
M65092	71	83

Se contemplan modificaciones de secuencia de aminoácido de los anticuerpos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, podría ser deseable mejorar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas del anticuerpo. Las variantes de secuencia de aminoácido del anticuerpo se preparan introduciendo cambios de nucleótido apropiados en el ácido nucleico del anticuerpo, o mediante síntesis de péptido. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, deleciones de, y/o inserciones en y/o sustituciones de, residuos dentro de las secuencias de aminoácido del anticuerpo. Se hace cualquier combinación de deleción, inserción y sustitución para llegar a la construcción final, con la condición que la construcción final posea las características deseadas. Los cambios de aminoácido también pueden alterar los procesos posteriores a la traducción del anticuerpo, tal como cambiar el número o la posición de los sitios de glucosilación.

La presente divulgación también comprende anticuerpos y fragmentos de unión cuya secuencia ha sido alterada mediante introducción de por lo menos una, de manera particular por lo menos dos, de manera más particular por lo menos 3 o más sustituciones conservadoras en las secuencias de SEC ID n°: 13-25 y SEC ID n°: 26 y 27 respectivamente, de modo tal que el anticuerpo mantiene esencialmente su funcionalidad completa.

Se pueden seleccionar ciertos aminoácidos provenientes de los residuos de estructura base de la región variable madura de humano para sustitución tomando como base su posible influencia sobre la conformación de CDR y/o unión al antígeno, que medien la interacción entre las cadenas pesada y ligera, interacción con la región constante, que sea un sitio para modificación postraducción deseada o indeseada, que sea un residuo inusual para su posición

en una secuencia de la región variable de humano y por lo tanto potencialmente inmunogénico, entre otras razones. Un experto en la materia sabría cómo elegir ciertos aminoácidos para sustitución y después evaluar el resultado de dicha sustitución. En muchos aspectos, las posiciones para sustitución dentro de las estructuras base y los aminoácidos que se van a sustituir se seleccionan empíricamente.

Las sustituciones de aminoácido también se pueden realizar en las CDR. Una posible variación es sustituir ciertos residuos en las CDR del anticuerpo DC8E8 de ratón con los residuos correspondientes provenientes de secuencias de CDR de humano, típicamente provenientes de las CDR de las secuencias aceptoras de humano utilizadas para diseñar los anticuerpos humanizados ejemplificados. En algunos anticuerpos solamente parte de las CDR, específicamente el subconjunto de residuos de CDR requeridos para unión, denominados SDRs, son necesarios para retener la unión en un anticuerpo humanizado. Los residuos de CDR que no entran en contacto con el antígeno y que no están en los SDRs se pueden identificar tomando como base estudios previos (por ejemplo los residuos H60-H65 en CDR H2 con frecuencia no son requeridos), de regiones de las CDR de Kabat que se encuentran fuera de las asas hipervariables de Chothia (Chothia, J. Mol. Biol. 196:901, 1987), mediante modelado molecular y/o empíricamente, o como se describe en Gonzales et al., Mol. Immunol. 41:863 (2004). En dichos anticuerpos humanizados en las posiciones en las que están ausentes uno o más residuos de CDR donadora o en las que está omitida una CDR donadora completa, el aminoácido que ocupa la posición puede ser un aminoácido que ocupe la posición correspondiente (por numeración de Kabat) en la secuencia de anticuerpo aceptora. El número de dichas sustituciones de aminoácidos aceptores por aminoácidos donadores en las CDR para incluir refleja un equilibrio de consideraciones competentes. Dichas sustituciones son potencialmente convenientes para disminuir el número de aminoácidos de ratón en un anticuerpo humanizado y por consiguiente para producir la inmunogenicidad potencial. Sin embargo, las sustituciones también pueden causar cambios de afinidad, y preferentemente se evitan las reducciones significativas en la afinidad. Las posiciones para sustitución dentro de las CDR y los aminoácidos que se deben sustituir también se pueden seleccionar empíricamente.

En un aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos comprenden una región variable de la cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEC ID nº 1, 2, y 3, respectivamente, y que es por lo menos 90% idéntica a la cadena pesada madura de SEC ID Nº 28-40 (RHA-RHM completa); y una región variable de la cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEC ID nº 4, 5, y 6 respectivamente, y que es por lo menos 90% idéntica a la cadena ligera madura de SEC ID Nº 57 (RKA) o SEC ID Nº 58 (RKB). En algunos aspectos, la región variable de la cadena pesada madura es por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a cualquiera de SEC ID Nº 28-40. En algunos aspectos, la región variable de la cadena ligera madura es por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a cualquiera de SEC ID Nº 57 o SEC ID Nº 58.

Un método útil para identificación de ciertos residuos o regiones del anticuerpo que son ubicaciones preferidas para mutagénesis se denomina "mutagénesis por barrido de alanina" como es descrito por Cunningham y Wells Science, 244:1081-1085 (1989). En este caso, se identifican un residuo o grupo de residuos diana (por ejemplo, residuos cargados tales como arg, asp, his, lys, y glu) y se reemplazan con un aminoácido neutro o cargado negativamente (más preferentemente alanina o polialanina) para afectar la interacción de los aminoácidos con el antígeno. Aquellas ubicaciones de aminoácido que demuestren sensibilidad funcional a las sustituciones después se refinan introduciendo variantes adicionales u otras variantes en, o para, los sitios de sustitución. Por lo tanto, aunque el sitio para introducir una variación en la secuencia de aminoácido es predeterminado, la naturaleza de la mutación *per se* no necesita ser predeterminada. Por ejemplo, para analizar el desempeño de una mutación en un sitio dado, se efectúa un barrido de ala o mutagénesis aleatoria en el codón o región diana y las variantes de anticuerpo expresadas se criban respecto a la actividad deseada.

Las inserciones de secuencia de aminoácido incluyen fusiones amino terminales y/o carboxilo terminales que varían en longitud desde un residuo hasta polipéptidos que contienen cien o más residuos, así como inserciones intrasecuencia de residuos de aminoácido individuales o múltiples. Los ejemplos de inserciones terminales incluyen anticuerpo con un residuo metionilo N-terminal o el anticuerpo fusionado a otro agente terapéutico. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión al extremo N-terminal o C-terminal del anticuerpo a una enzima (por ejemplo para ADEPT) o polipéptido que incrementa el tiempo de vida media en suero del anticuerpo.

Otro tipo de variante es una variante de sustitución de aminoácido. Estas variantes presentan por lo menos un residuo de aminoácido en la molécula del anticuerpo reemplazado con un residuo diferente. En un aspecto, los sitios de mayor interés para mutagénesis de sustitución incluyen las regiones hipervariables, pero también se contemplan alteraciones en la FR. Las sustituciones conservadoras se mostraron en una tabla anterior y se muestran también a continuación. Se pueden introducir cambios más sustanciales, denominados en clases de aminoácidos y los productos se criban.

Las modificaciones sustanciales en las propiedades biológicas del anticuerpo se logran seleccionando sustituciones que difieran significativamente en su efecto para mantener (a) la estructura del esqueleto del polipéptido en el área de la sustitución, por ejemplo, como una conformación de lámina o helicoidal, (b) la carga o carácter hidrófobo de la molécula en el sitio objetivo, o (c) el volumen de la cadena secundaria. Los aminoácidos se pueden agrupar de acuerdo con similitudes en las propiedades de sus cadenas secundarias (en A. L. Lehninger,

en Biochemistry, segunda ed., pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975));

- (1) no polar: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M)
- (2) polar sin carga: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q)
- (3) ácido: Asp (D), Glu (E)
- (4) básico: Lys (K), Arg (R), His (H)

De manera alternativa, los residuos que ocurren de manera natural se pueden dividir en grupos sobre la base de otras propiedades comunes de la cadena secundaria:

- (1) hidrófobo: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) hidrófilo neutro: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) ácido: Asp, Glu;
- (4) básico: His, Lys, Arg;
- (5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro;
- (6) aromático: Trp, Tyr, Phe.

Las sustituciones no conservadoras típicamente implican intercambiar un miembro de una de estas clases por otra clase

Cualquier residuo cisteína no implicado en mantener la conformación apropiada del anticuerpo también puede ser sustituido, generalmente con serina, para mejorar la estabilidad oxidativa de la molécula y evitar el entrelazamiento aberrante. Por el contrario, se pueden agregar enlaces de cisteína al anticuerpo para mejorar su estabilidad (particularmente en casos en los que el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo tal como un fragmento Fv).

Un tipo particularmente preferido de variante de sustitución implica sustituir uno o más residuos de la región hipervariable de un anticuerpo progenitor (por ejemplo un anticuerpo humanizado o de humano). En términos generales, la variante o variantes resultantes seleccionadas para un desarrollo adicional tendrán propiedades biológicas mejoradas con relación al anticuerpo progenitor a partir del cual éstas se generaron. Una manera conveniente para generar dichas variantes de sustitución implica la maduración por afinidad utilizando despliegue en fago. Brevemente, se mutan varios sitios de la región hipervariable (por ejemplo 6-7 sitios) para generar todas las posibles sustituciones de amino en cada sitio. Las variantes de anticuerpo así generadas se despliegan en un modo monovalente a partir de partículas de fago filamentosas como fusiones al producto de gen III de M13 empaquetado dentro de cada partícula. Las variantes desplegadas en fago después se criban respecto a su actividad biológica (por ejemplo afinidad de unión) como se describe en la presente memoria. Con el fin de identificar sitios de región hipervariable candidatos para modificación, se puede llevar a cabo mutagénesis de barrido de alanina para identificar residuos de la región hipervariable que contribuyen de manera significativa a la unión al antígeno. De manera alternativa, o adicionalmente, sería beneficioso analizar una estructura cristalina del complejo antígeno-anticuerpo para identificar los puntos de contacto entre el anticuerpo y tau de humano. Dichos residuos de contacto y residuos circunvecinos son candidatos para la sustitución de acuerdo con las técnicas elaboradas en la presente memoria. Una vez que se generan dichas variantes, el panel de variantes se somete a cribado como se describe en la presente memoria y los anticuerpos con propiedades superiores en una o más pruebas relevantes se pueden seleccionar para desarrollo adicional.

Otro tipo de variante de aminoácido del anticuerpo altera el patrón de glucosilación original del anticuerpo. Por alteración se hace referencia a eliminar una o más porciones carbohidrato encontradas en el anticuerpo, y/o agregar uno o más sitios de glucosilación que no están presentes en el anticuerpo.

La glucosilación de anticuerpos típicamente es cualquiera de N-ligada u O-ligada. N-ligada se refiere a la unión de la porción carbohidrato a la cadena secundaria de un residuo asparagina. Las secuencias de tripéptido asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, en las que X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para unión enzimática de la porción carbohidrato a la cadena secundaria de asparagina. Por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas secuencias de tripéptido en un polipéptido crea un sitio de glucosilación potencial. Glucosilación O-ligada se refiere a la unión de uno de los azúcares N-aceilgalactosamina, galactosa, o xilosa a un hidroxil-aminoácido, más comúnmente serina o treonina, aunque también se puede utilizar 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina.

La adición de sitios de glucosilación al anticuerpo se logra de manera conveniente alterando la secuencia de aminoácido de modo tal que ésta contenga una o más de las secuencias de tripéptido descritas anteriormente (para sitios de glucosilación N-ligada). La alteración también se puede hacer mediante la adición de, o sustitución con, uno o más residuos serina o treonina a la secuencia del anticuerpo original (para sitios de glucosilación O-ligada).

Cuando el anticuerpo comprende una región Fc, se puede alterar el carbohidrato unido a la misma. Por ejemplo, los anticuerpos con una estructura de carbohidrato madura que carecen de fucosa unida a una región Fc de un anticuerpo se describen en la solicitud de patente US nº 2003/0157108 A1, Presta, L. Ver también el documento

US 2004/0693621 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Los anticuerpos con una N-acetilglucosamina bisectriz (GlcNAc) en el carbohidrato unido a una región Fc del anticuerpo son mencionados en el documento WO03/011878, Jean-Mairet et al. y en la patente US nº 6.602.684, Umana et al. Se informa de los anticuerpos con por lo menos un residuo galactosa en el oligosacárido unido a una región Fc del anticuerpo en el documento WO97/30087, Patel et al. Ver, también, WO98/58964 (Raju, S.) y el documento WO99/22764 (Raju, S.) que se refieren a anticuerpos con carbohidrato alterado unido a la región Fc del mismo. Sería deseable modificar el tiempo de vida media de los anticuerpos o fragmentos de unión a tau de las descripciones. En un aspecto, se mutan uno o más aminoácidos de Fc para incrementar el tiempo de vida media del anticuerpo en la sangre, o en el que se han eliminado una o más porciones azúcar del Fc, o se agregan una o más porciones azúcar para incrementar el tiempo de vida media en sangre del anticuerpo. Las proteínas plasmáticas comunes tales como seroalbúmina de humano (HSA) e inmunoglobulinas (Igs), incluyendo anticuerpos humanizados, muestran tiempos de vida media largos, típicamente de 2 a 3 semanas, lo cual se puede atribuir a su interacción específica con el receptor de Fc neonatal Fc (FcRn), el cual conduce a un reciclado endosómico (Ghetie (2002) Immunol Res, 25:97-113). En contraste, la mayoría de otras proteínas de interés farmacéutico, en particular fragmentos de anticuerpo recombinante, hormonas, e interferones padecen de eliminación rápida (sangre). Esto es particularmente cierto para proteínas cuyo tamaño está por debajo del valor umbral para filtración renal de aproximadamente 70 kDa (Caliceti (2003) Adv Drug Deliv Rev 55:1261-1277). En estos casos el tiempo de vida media en plasma de una proteína farmacéutica no modificada puede ser considerablemente menos de una hora. Esto puede limitar su uso en la mayoría de aplicaciones terapéuticas. Con el fin de lograr una acción farmacológica sostenida y también un cumplimiento mejorado por parte del paciente - con intervalos de dosificación requeridos que se extienden hasta varios días o incluso semanas - se han establecido y descrito en la técnica varias estrategias para los propósitos de desarrollo de fármaco biofarmacéutico.

En otros aspectos, los anticuerpos o fragmentos de unión a tau de los mismos se pueden modificar para afectar el tiempo de vida media o el tiempo en circulación a través de modificación con PEG u otra conjugación a otros polímeros. El polímero puede ser de cualquier peso molecular, y puede ser 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, algunas menos, que el peso molecular indicado) para facilidad en la manipulación y la fabricación. Se pueden utilizar otros tamaños, dependiendo del perfil terapéutico deseado (por ejemplo, la duración de la liberación sostenida deseada, los efectos, si los hubiera sobre la actividad biológica, la facilidad en el manejo, el grado o ausencia de antigenicidad y otros efectos conocidos del polietilenglicol para 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 Da. Los polietilenglicoles ramificados se describen, por ejemplo, en la patente US nº 5.643.575; Morpurgo et al., Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); y Caliceti et al., Bioconjug. Chem. 10:638-646 (1999). El polietilenglicol puede estar unido a las proteínas mediante enlazamiento a cualquiera de un número de residuos de aminoácido. Por ejemplo, el polietilenglicol puede estar unido a polipéptidos mediante enlaces covalentes a residuos lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, o cisteína. Se pueden utilizar una o más químicas de reacción para unir polietilenglicol a residuos de aminoácido específicos (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, o cisteína) o a más de un tipo de residuo de aminoácido (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína y combinaciones de los mismos).

De manera alternativa, los anticuerpos o fragmentos de los mismos pueden tener tiempos de vida media *in vivo* incrementados mediante fusión con albúmina (incluyendo pero sin limitarse a seroalbúmina recombinante de humano o fragmentos o variantes de la misma (ver, por ejemplo, patente US nº 5.876.969, publicada el 2 de marzo de 1999 patente EP 0 413 622, y patente US nº 5.766.883, publicada el 16 de junio de 1998) u otras proteínas sanguíneas en circulación tales como transferrina o ferritina. En un aspecto, los polipéptidos y/o anticuerpos de la presente invención (incluyendo fragmentos o variantes de los mismos) se fusionan con la forma madura de seroalbúmina de humano (es decir, los aminoácidos 1-585 de seroalbúmina de humano 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 divulgación también están comprendidos.

Los anticuerpos o fragmentos de unión de los mismos también pueden ser modificados químicamente para proporcionar ventajas adicionales tales como solubilidad, estabilidad y tiempo en circulación (tiempo de vida media *in vivo*) incrementados del polipéptido, o inmunogenicidad disminuida (ver, por ejemplo, patente US nº 4.179.337). Las porciones químicas para derivación se pueden seleccionar a partir de polímero solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico y similares. Los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos se pueden modificar en posiciones aleatorias dentro de la molécula, o en posiciones predeterminadas dentro de la molécula y pueden incluir uno, dos, tres o más porciones químicas unidas.

Sería deseable modificar los anticuerpos o fragmentos de unión a tau de las divulgaciones con respecto a la función

efectora, por ejemplo para incrementar la citotoxicidad mediada por células dependiente de antígeno (ADCC) y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) del anticuerpo. Esto se puede lograr introduciendo una o más sustituciones de aminoácido en una región Fc del anticuerpo. De manera alternativa o adicionalmente, se pueden introducir residuos de cisteína en la región Fc, con lo cual se permite la formación de puentes de disulfuro intercatenarios en esta región. El anticuerpo homodimérico así generado puede tener capacidad de interiorización mejorada y/o destrucción de célula mediada por complemento y citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) incrementadas. Ver Caron et al, J. Exp Med. 176:1191-1195 (1992) y Shopes, B. J. Immunol. 148:2918-2922 (1992). De manera alternativa, se puede diseñar un anticuerpo el cual presenta regiones Fc duales y de esta manera puede tener capacidades de lisis del complemento y ADCC incrementadas. Ver Stevenson et al. Anti-Cancer Drug Design 3:219-230 (1989).

El documento WO00/42072 (Presta, L.) describe anticuerpos con función ADCC mejorada en presencia de células efectoras de humano, en los cuales los anticuerpos comprenden sustituciones de aminoácido en la región Fc de los mismos. Preferentemente, el anticuerpo con ADCC mejorado comprende sustituciones en las posiciones 298, 333, y/o 334 de la región Fc. Preferentemente, la región Fc alterada es una región Fc de IgG1 de humano que comprende o consiste en sustituciones en una, dos o tres de estas posiciones.

Los anticuerpos con unión a C1q y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) alteradas se describen en los documentos WO99/51642, patente US nº 6.194.551B1, patente US nº 6.242.195B1, patente US nº 6.528.624B1 y patente US nº 6.538.124 (Idusogie et al.). Los anticuerpos comprenden una sustitución de aminoácido en una o más de las posiciones de aminoácido 270, 322, 326, 327, 329, 313, 333 y/o 334 de la región Fc de los mismos.

Para incrementar el tiempo de vida media en suero del anticuerpo, se puede incorporar un epítipo de unión a receptor de rescate en el anticuerpo (especialmente un fragmento de anticuerpo) como se describe en la patente US nº 5.739.277, por ejemplo. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "epítipo de unión a receptor de rescate" se refiere a un epítipo de la región Fc de una molécula de IgG (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4) que es responsable de incrementar el tiempo de vida media en suero *in vivo* de la molécula de IgG.

Los anticuerpos con unión mejorada al receptor Fc neonatal (FcRn), y tiempos de vida media incrementados, se describen en el documento WO00/42072 (Presta, L.). Estos anticuerpos comprenden una región Fc con una o más sustituciones en la misma que mejora la unión de la región Fc a FcRn. Por ejemplo, la región Fc puede presentar sustituciones en una o más de las posiciones 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 o 434. La variante de anticuerpo que comprende región Fc preferida con unión a FcRn mejorada comprende sustituciones de aminoácido en una, dos o tres de las posiciones 307, 380 y 434 de la región Fc de la misma.

En un aspecto, el anticuerpo humanizado o un fragmento/porción de unión a tau del mismo es monoclonal. Los anticuerpos monoclonales (mAbs) descritos en la presente memoria son anticuerpos obtenidos a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que constituyen la población son idénticos excepto por posibles mutaciones que ocurran de manera natural que pudieran estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos contra un solo sitio antigénico. Cada mAb está dirigido contra un solo determinante (epítipo) en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son convenientes en el sentido de que se pueden sintetizar mediante cultivo de hibridomas, sin estar contaminados por otras inmunoglobulinas. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como obtenido a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no debe ser interpretado como que requiere la producción del anticuerpo mediante cualquier método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que van a ser utilizados de acuerdo con la presente invención se pueden elaborar en una célula B inmortalizada o hibridoma de la misma, o se pueden elaborar mediante métodos de ADN recombinante. En otros casos, los anticuerpos monoclonales se elaboran a partir del crecimiento de un clon celular individual, tal como una célula hospedadora eucariota transfectada con una molécula de ADN que codifica el anticuerpo o fragmento o porción de unión a tau del mismo. Los ácidos nucleicos que codifican anticuerpos y fragmentos de la divulgación también se pueden suministrar a un individuo hospedador para expresión del anticuerpo y fragmentos por las células del individuo hospedador. Los ejemplos de estrategias para suministro de polinucleótido a y la expresión de anticuerpos anti-senilina en el sistema nervioso central de un individuo hospedador se describen en la solicitud del PCT No. WO98/44955, publicada el 15 de octubre de 1998. Cualquier ácido nucleico se puede modificar para incrementar la estabilidad *in vivo*. Las posibles modificaciones incluyen, pero no se limitan a, la adición de secuencias de flaqueo en los extremos 5' y/o 3'; el uso de fosforotioato o 2' O-metilo en lugar de enlazamientos fosfodiésterasa en el esqueleto; y/o la inclusión de bases no tradicionales tales como inosina, queuosina y wibutosina, así como formas modificadas con acetilo, metilo, tio y otras formas modificadas de adenina, citidina, guanina, timina y uridina.

En un aspecto, un anticuerpo o fragmento de unión a tau como se describe en la presente memoria es capaz de desplegar una afinidad más alta para tau patológica que para tau fisiológica.

En otro aspecto, un anticuerpo o fragmento de unión a tau como se describe en la presente memoria es capaz de inhibir la agregación tau-tau.

En otro aspecto, un anticuerpo o fragmento de unión a tau como se describe en la presente memoria es capaz de mediar la captación y degradación de la proteína tau patológica por la microglía.

- 5 En un aspecto, un anticuerpo o fragmento de unión a tau como se describe en la presente memoria es capaz de desplegar una afinidad más alta para tau patológica que para tau fisiológica e inhibir la agregación tau-tau.

- 10 En un aspecto, un anticuerpo o fragmento de unión a tau como se describe en la presente memoria es capaz de desplegar una afinidad más alta para tau patológica que para tau fisiológica, inhibir la agregación tau-tau, y mediar la captación y degradación de la proteína tau patológica por la microglía.

Las siguientes tablas 7, 8 y 9 resumen las secuencias de ácido nucleico de las CDR y regiones variables y cadenas completas de algunos de los anticuerpos descritos en la presente memoria:

15 Tabla 7

Ácido nucleico	SEC ID nº	Región variable	SEC ID nº
CDR-H1	84	PESADA DC8E8	90
CDR-H2	85	LIGERA DC8E8	91
CDR-H3	86	PESADA QUIMÉRICO	92
CDR-L1	87	LIGERA QUIMÉRICO	93
CDR-L2	88	PESADA DC8E8 OPTIMIZADO	94 (idéntica a 92)
CDR-L3	89	LIGERA DCBE8 OPTIMIZADO	95 (idéntica a 93)

Tabla 8

Sólo región pesada variable humanizada	SEC ID nº	Sólo región ligera variable humanizada	SEC ID nº
RHA	96	RKA	109
RHB	97	RKB	110
RHC	98		
RHD	99		
RHE	100		
RHF	101		
RHG	102		
RHH	103		
RHI	104		
RHJ	105		
RHK	106		
RHL	107		
RHM	108		

20 Tabla 9

Pesada variable completa constante de IgG1	SEC ID nº	Pesada variable completa constante de IgG4	SEC ID nº
RHA	111	RHA	127
RHB	112	RHB	128
RHC	113	RHC	129
RHD	114	RHD	130
RHE	115	RHE	131
RHF	116	RHF	132
RHG	117	RHG	133
RHH	118	RHH	134
RHI	119	RHI	135
RHJ	120	RHJ	136
RHK	121	RHK	137
RHL	122	RHL	138
RHM	123	RHM	139
cDC8E8	124	cDC8E8	140
DC8E8 de ratón	125		
DC8E8 de ratón optimizado en codón	126 (idéntica a 124)		

En un conjunto diferente de aspectos, se proporcionan en la presente memoria unos ácidos nucleicos que codifican

los anticuerpos descritos en la presente memoria, o partes de los mismos. Los ácidos nucleicos que codifican las regiones variables de la cadena pesada DC8E8 VH, RHA, RHB, RHC, RHD, RHE, RHF, RHG, RHH, RHI, RHJ, RHK, RHL, y RHM y las regiones variables de la cadena ligera DC8E8 VK, RKA, y RKB han sido optimizados en cuanto a codón, utilizando tecnología patentada de GeneScript. En el contexto de esta solicitud, la optimización de codón es el procedimiento de modificar una secuencia de nucleótido de una manera que mejore su expresión, contenido de G/C, estructura secundaria de ARN, y traducción en células eucariotas, sin alterar la secuencia de aminoácido que codifica.

En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria unos ácidos nucleicos (ADN o ARN) que codifican una región variable de la cadena pesada de anticuerpo humanizado como se describe en la presente memoria. En un aspecto, el ácido nucleico comprende un ADN que codifica cualquiera de las regiones variables de la cadena pesada RHA, RHB, RHC, RHD, RHE, RHF, RHG, RHH, RHI, RHJ, RHK, RHL, y RHM. Estos ácidos nucleicos están representados en las siguientes tablas. Los ácidos nucleicos que exhiben un porcentaje de identidad de por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, y por lo menos 98% también están comprendidos dentro del alcance de este aspecto.

La siguiente tabla 10 resume las diversas secuencias de ácido nucleico que corresponden a las diversas secuencias de longitud completa de las cadenas ligeras de los anticuerpos humanizados descritos en la presente memoria.

Tabla 10

Ligera variable humanizada completa constante K	SEC ID nº
RKA	141
RKB	142
cDC8E8 kappa	143

En otro aspecto, se proporcionan en la presente memoria unos ácidos nucleicos (ADN o ARN) que codifican la región variable de la cadena ligera de anticuerpo humanizado como se describe en la presente memoria. En un aspecto, el ácido nucleico comprende un ADN que codifica cualquiera de las regiones variables de la cadena ligera RKA y RKB. Estos ácidos nucleicos están representados en las tablas anteriores. Los ácidos nucleicos que exhiben un porcentaje de identidad de por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, y por lo menos 98% también están comprendidos dentro del alcance de este aspecto.

Los expertos en la materia apreciarán que, como resultado de la degeneración del código genético, existen muchas secuencias de nucleótido que codifican un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo como se describe en la presente memoria. Algunos de estos ácidos nucleicos llevan homología mínima con la secuencia de nucleótido de cualquier anticuerpo de "tipo salvaje" o fragmento de unión a tau del mismo como se describe en la presente memoria. No obstante, los ácidos nucleicos que varían debido a diferencias en la utilización de codón están específicamente contemplados en la presente memoria.

En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria unos ácidos nucleicos (ADN o ARN) que codifican una región variable de la cadena pesada de anticuerpo humanizado como se describe en la presente memoria. En un aspecto, el ácido nucleico comprende un ADN que codifica cualquiera de las regiones variables de las cadenas pesadas RHA, RHB, RHC, RHD, RHE, RHF, RHG, RHH, RHI, RHJ, RHK, RHL, y RHM ligadas a una región constante de IgG1 de humano. Los ácidos nucleicos que exhiben un porcentaje de identidad de por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, y por lo menos 98% también están comprendidos dentro del alcance de este aspecto.

En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria unos ácidos nucleicos (ADN o ARN) que codifican una región variable de la cadena pesada de anticuerpo humanizado como se describe en la presente memoria. En un aspecto, el ácido nucleico comprende un ADN que codifica cualquiera de las regiones variables de las cadenas pesadas RHA, RHB, RHC, RHD, RHE, RHF, RHG, RHH, RHI, RHJ, RHK, RHL, y RHM ligadas a una región constante de IgG4 de humano. Los ácidos nucleicos que exhiben un porcentaje de identidad de por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, y por lo menos 98% también están comprendidos dentro del alcance de este aspecto.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente memoria unos ácidos nucleicos (ADN o ARN) que codifican la región variable de la cadena ligera de anticuerpo humanizado como se describe en la presente memoria. En un aspecto, el ácido nucleico comprende un ADN que codifica cualquiera de las regiones variables de la cadena ligera RKA y RKB ligadas a una región kappa de humano. Los ácidos nucleicos que exhiben un porcentaje de identidad de por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, y por lo menos 98% también están comprendidos dentro del alcance de este aspecto.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente memoria unos ácidos nucleicos (ADN o ARN) que codifican cada una de las CDR de DC8E8 de una manera optimizada en cuanto a codón.

Las secuencias nucleicas que exhiben un porcentaje de identidad de por lo menos 80%, por ejemplo 85%, 90%, 95% y 98%, después de alineación óptima con una secuencia preferida, se refieren a secuencias nucleicas que exhiben, con respecto a la secuencia nucleica de referencia, algunas modificaciones tales como, en particular, una delección, un truncamiento, una extensión, una fusión quimérica y/o una sustitución, especialmente puntual. En algunos aspectos, éstas son secuencias que codifican las mismas secuencias de aminoácido que la secuencia de referencia, estando esto relacionado con la degeneración del código genético, o secuencias de complementariedad que probablemente se hibriden específicamente con las secuencias de referencia, por ejemplo bajo condiciones altamente restrictivas, especialmente aquellas definidas a continuación.

La hibridación bajo condiciones altamente restrictivas significa que se seleccionan condiciones relacionadas con temperatura y fuerza iónica de tal manera que éstas permitan que la hibridación se mantenga entre dos fragmentos de ADN de complementariedad. Sobre una base puramente ilustrativa, las condiciones altamente restrictivas de la etapa de hibridación para el propósito de definir los fragmentos de polinucleótido descritos anteriormente son ventajosamente como sigue.

La hibridación de ADN-ADN o ADN-ARN se lleva a cabo en dos etapas: (1) prehibridación a 42°C durante tres horas en solución amortiguadora de fosfato (20 mM, pH 7.5) que contiene 5X SSC (1X SSC corresponde a una solución de NaCl 0.15 M + citrato de sodio 0.015 M), 50% de formamida, 7% de dodecilsulfato de sodio (SDS), 10X Denhardt, 5% de sulfato de dextrano y 1% de ADN de esperma de salmón; (2) hibridación primaria durante 20 horas a una temperatura que depende de la longitud de la sonda (es decir: 42°C para una sonda >100 nucleótidos de longitud) seguido por dos lavados de 20 minutos a 20°C en 2X SSC + 2% de SDS, un lavado de 20 minutos a 20°C en 0.1X SSC + 0.1% de SDS. El último lavado se lleva a cabo en 0.1X SSC + 0.1% de SDS durante 30 minutos a 60°C para una sonda >100 nucleótidos de longitud. Las condiciones de hibridación altamente restrictivas descritas anteriormente para un polinucleótido de tamaño definido pueden ser adaptadas por un experto en la materia para oligonucleótidos más largos o más cortos, de acuerdo con los procedimientos descritos en Sambrook, et al. (Molecular cloning: a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory; 3a edición, 2001).

Sistemas de expresión

Los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos se pueden elaborar de manera sintética o mediante cualquiera de los sistemas de expresión múltiples conocidos por los expertos en la materia. Para este fin, también se proporcionan aspectos que cubren vectores de clonación, vectores de expresión, células hospedadoras y animales transgénicos (diferentes de humanos) transfectados, transformados o de otro modo modificados de manera genética o recombinante para que contengan una o más de las secuencias de ácido nucleico descritas anteriormente. En un aspecto, las células hospedadoras son eucariotas. En otro aspecto, las células hospedadoras son procariotas. En otro aspecto, las células hospedadoras expresan uno o más de los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos. Las células seleccionadas se pueden cultivar y si se requiere, el producto de proteína del gen de interés se aísla a partir del cultivo utilizando técnicas convencionales. En algunos aspectos, los sistemas de expresión han sido adaptados para expresar el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo en un nivel óptimo. En algunos aspectos, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos son expresados por compañías que realizan la expresión del anticuerpo bajo contrato (por ejemplo, Lonza) que utilizan tecnologías de propietario para expresar los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos como un servicio. En otro aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos son expresados en un sistema libre de célula.

Los ejemplos de sistemas de expresión de anticuerpo utilizados de manera rutinaria incluyen baculovirus recombinantes, lentivirus, protozoos (por ejemplo, el parásito eucariota *Leishmania tarentolae*), sistemas de expresión microbiana, incluyendo los basados en levadura (por ejemplo Hongos *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae*, *lipolitica*, *Hansenula polymorpha*, *Aspergillus* y *Trichoderma*) y basados en bacteria (por ejemplo *E. coli*, *Pseudomonas fluorescens*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Brevibacillus*, *Corynebacterium glutamicum*), células de ovario de hámster de Chino (CHO), CHOK1SVNSO (Lonza), BHK (riñón de hámster bebé), Per.C6 o Per.C6 (por ejemplo, *Percivia*, *Crucell*), diferentes estirpes de HEK 293, células Expi293F™ (Life Technologies), la tecnología YeastHIGH™ de GenScript (GenScript), estirpes celulares precursoras neuronales de humano AGE1.HN (Probiogen) y otras células de mamífero, vegetales (por ejemplo, maíz, alfalfa, y tabaco), células de insecto, huevos de aves, algas, y animales transgénicos (por ejemplo, ratones, cabras, ovejas, cerdos, vacas).

El patrón de glucosilación de los anticuerpos expresados por estos diversos sistemas varía considerablemente con el sistema de expresión. Por ejemplo, la maquinaria de glucosilación de las células CHO es algo similar a la maquinaria de glucosilación humana, con algunas diferencias. Además de la elección de células hospedadoras, los factores que afectan la glucosilación durante la producción recombinante de anticuerpos incluye el modo de crecimiento, la formulación del medio, la densidad del cultivo, oxigenación, pH, esquemas de purificación y similares. Se han propuesto diversos métodos para alterar el patrón de glucosilación obtenido en un organismo hospedador particular incluyendo introducir o sobreexpresar ciertas enzimas implicadas en la producción de oligosacáridos (patentes US nº 5.047.335; 5.510.261 y 5.278.299). La glucosilación, o ciertos tipos de glucosilación, se pueden retirar de manera enzimática a partir de la glicoproteína, por ejemplo utilizando endoglucosidasa H

(Endo H). Además, la célula hospedadora recombinante se puede diseñar genéticamente para que sea defectuosa en el procesamiento de ciertos tipos de polisacáridos. Estas y otras técnicas similares son bien conocidas en el campo y se pueden utilizar para alterar los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos descritos en la presente memoria.

Las ventajas y desventajas de estos diversos sistemas han sido revisadas en la literatura y son bien conocidas por el experto en la materia. Algunas han sido descritas en las siguientes referencias: Chadd et al. Therapeutic antibody expression technology. Curr Opin Biotechnol. 2001 Apr;12(2):188-94; Ma et al. Human antibody expression in transgenic rats: comparison of chimeric IgH loci with human VH, D and JH but bearing different rat C-gene regions. J Immunol Methods. 2013 Dec 31;400-401:78-86; Zhang et al. Monoclonal antibody expression in mammalian cells. Methods Mol Biol. 2012;907:341-58.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

En la presente memoria se proporcionan composiciones que comprenden un anticuerpo humanizado o a fragmento de unión a tau del mismo, como se describió en la presente memoria, y otro componente, tal como un vehículo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas/formulaciones terapéuticas que comprenden un anticuerpo humanizado o a fragmento de unión a tau del mismo, como se describió en la presente memoria, y un excipiente y/o un vehículo farmacéutico. En un aspecto, el vehículo no es un compuesto que existe de manera natural. En un aspecto, el excipiente no es un compuesto que existe de manera natural. En otro aspecto, la formulación que comprende el anticuerpo humanizado o a fragmento de unión a tau del mismo, como se describió en la presente memoria, no contiene un compuesto que exista de manera natural, excepto, opcionalmente, agua.

En un aspecto, las formulaciones terapéuticas de los anticuerpos utilizados como se divulga en la presente memoria se preparan para almacenamiento y/o administración mezclando un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo que presenta el grado deseado de pureza con vehículos, diluyentes, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. En un aspecto, los vehículos, excipientes o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen soluciones amortiguadoras tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como metilparabeno o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo complejos de Zn-proteína); y/o agentes tensioactivos no iónicos tales como TWEEN, PLURONICS o polietilenglicol (PEG). Los ejemplos de formulaciones de anticuerpo liofilizadas se describen en el documento WO 97/04801.

En un aspecto adicional, la formulación comprende además un agente tensioactivo. El agente tensioactivo se puede, por ejemplo, seleccionar a partir de un detergente, aceite de ricino etoxilado, glicéridos poliglucosilados, monoglicéridos acetilados, ésteres de ácido graso y sorbitán, copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (por ejemplo poloxámeros tales como Pluronic.RTM. F68, poloxámero 188 y 407, Triton X-100), ésteres de ácido graso de polioxietileno y sorbitán, derivados de polioxietileno y polietileno tales como derivados alquilados y alcoxilados (tweens, por ejemplo Tween-20, Tween-40, Tween-80 y Brij-35), monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o o derivados de polioxietileno de los mismos, alcoholes, glicerol, lectinas y fosfolípidos (por ejemplo fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, difosfatidilglicerol y esfingomielina), derivados de fosfolípidos (por ejemplo ácido dipalmitoilfosfatídico) y lisofosfolípidos (por ejemplo palmitoil-lisofosfatidil-L-serina y ésteres 1-acil-sn-glicero-3-fosfato de etanolamina, colina, serina o treonina) y derivados de alquilo, alcoxilo (éster alquílico), alcoxi (éter alquílico) de lisofosfatidilo y fosfatidilcolinas, por ejemplo derivados de lauroilo y miristoilo de lisofosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, y modificaciones del grupo de cabeza polar, esto es colinas, etanolaminas, ácido fosfatídico, serinas, treoninas, glicerol, inositol, y los cargados positivamente DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, lisofosfatidilserina y lisofosfatidiltreonina, y glicerofosfolípidos (por ejemplo cefalinas), gliceroglicolípidos (por ejemplo galactopiranosido), esfingoglicolípidos (por ejemplo ceramidas, gangliósidos), dodecilsulfocolina, lisolecitina de huevo de gallina, derivados de ácido fusídico (por ejemplo tauro-dihidrofusidato sódico, etc.), ácidos grasos de cadena larga y sales de los mismos C6-C12 (por ejemplo ácido oleico y ácido caprílico), acilcarnitinas y derivados, derivados N-alfa-acilados de lisina, arginina o histidina, o derivados acilados de cadena lateral de lisina o arginina, derivados N-alfa-acilados de dipéptidos que comprenden cualquier combinación de lisina, arginina o histidina y un aminoácido neutro o ácido, derivado N-alfa-acilado de un tripéptido que comprende cualquier combinación de un aminoácido neutro y dos aminoácidos cargados, DSS (docusato de sodio, nº de registro CAS [577-11-7]), docusato de calcio, nº de registro CAS [128-49-4]), docusato de potasio, nº de registro CAS [7491-09-0]), SDS (dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio), caprilato de sodio, ácido cólico o derivados de los mismos, ácidos biliares y sales de los mismos o conjugados de glicina o taurina, ácido ursodesoxicólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio, N-hexadecil-N,N-

dimetil-3-amonio-1-propansulfonato, agentes tensioactivos monovalentes (sulfonatos de alquil-arilo) aniónicos, agentes tensioactivos zwitteriónicos (por ejemplo N-alkil-N,N-dimetilamonio-1-propansulfonatos, 3-colamido-1-propildimetilamonio-1-propansulfonato, agentes tensioactivos catiónicos (bases de amonio cuaternario) (por ejemplo bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), agentes tensioactivos no iónicos (por ejemplo dodecil .beta.-D-glucopiranosido), poloxaminas (por ejemplo Tetronics), que son copolímeros de bloque tetrafuncionales obtenidos a partir de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina, o el agente tensioactivo se puede seleccionar de entre el grupo de derivados de imidazolina, o mezclas de los mismos. En un aspecto, el agente tensioactivo no es un compuesto que existe de manera natural. Cada uno de dichos agentes tensioactivos específicos constituye un aspecto alternativo de la divulgación.

Un aspecto proporciona formulaciones estables de los anticuerpos y/o fragmentos de unión a tau de los mismos, que comprenden preferentemente un amortiguador de fosfato con solución salina o una sal seleccionada, así como también soluciones conservadas y formulaciones que contienen un conservante, así como también soluciones conservadas de uso múltiple apropiadas para uso farmacéutico o veterinario, que comprende por lo menos uno de los anticuerpos y/o fragmentos de unión a tau de los mismos en una formulación farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, las formulaciones conservadas contienen por lo menos un conservante conocido o que opcionalmente se selecciona de entre el grupo que consiste en por lo menos un fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, nitrito fenilmercúrico, fenoxietanol, formaldehído, clorobutanol, cloruro de magnesio (por ejemplo, hexahidratado), alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo y similares), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, deshidroacetato de sodio y timerosal, o mezclas de los mismos en un diluyente acuoso. Se puede utilizar cualquier concentración o mezcla apropiada como es conocido en la materia, tal como 0.001-5%, o cualquier intervalo o valor en los mismos, tal como, pero sin limitarse a 0.001, 0.003, 0.005, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, o cualquier intervalo o valor en los mismos. Los ejemplos no limitativos incluyen, ningún conservante, 0.1-2% de m-cresol (por ejemplo, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.1-3% de alcohol bencílico (por ejemplo, 0.5, 0.9, 1.1, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5%), 0.001-0.5% de timerosal (por ejemplo, 0.005, 0.01), 0.001-2.0% de fenol (por ejemplo, 0.05, 0.25, 0.28, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.0005-1.0% de alquilparabeno(s) (por ejemplo, 0.00075, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.005, 0.0075, 0.009, 0.01, 0.02, 0.05, 0.075, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.75, 0.9, 1.0%), y similares. En un aspecto, el conservante o los conservantes no son compuestos que existen de manera natural.

En un aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos de la divulgación se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas apropiadas para administración a un individuo. En un aspecto común, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción, y similares que sean fisiológicamente compatibles. Los ejemplos adicionales de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como también combinaciones de los mismos. En muchos casos, será preferido incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, o cloruro de sodio en la composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o soluciones amortiguadoras, que aumentan la vida útil o la efectividad del anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo.

En un aspecto, se utiliza una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable en la formulación para hacer la formulación isotónica. Los ejemplos del vehículo incluyen solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. En un aspecto, el pH de la solución es desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8. En otro aspecto, el pH es desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 7.5. Los vehículos adicionales incluyen preparaciones de liberación sostenida tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, liposomas o micropartículas. Una matriz de liberación sostenida, tal como se utiliza en la presente memoria, es una matriz realizada en materiales, habitualmente polímeros los cuales son degradables mediante hidrólisis enzimática o por ácido/base o mediante disolución. Una vez que se insertan en el cuerpo, las enzimas y los fluidos corporales actúan sobre la matriz. La matriz de liberación sostenida de manera deseable se selecciona mediante materiales biocompatibles tales como liposomas, polilactidos (ácido polilactido), poliglicólido (polímero de ácido glicólico), polilactido-co-glicólido (copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico), polianhidridos, poli(orto)ésteres, polipéptidos, ácido hialurónico, colágeno, sulfato de condroitina, ácidos carboxílicos, ácidos grasos, fosfolípidos, polisacáridos, ácidos nucleicos, poliaminoácidos, aminoácidos tales como fenilalanina, tirosina, isoleucina, polinucleótidos, polivinil propileno, polivinilpirrolidona y silicona. Una matriz biodegradable preferida es una matriz de uno o cualquiera de polilactido, poliglicólido, o polilactido-co-glicólido (copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico).

Resultará evidente para los expertos en la materia que algunos vehículos pueden ser más preferibles dependiendo de, por ejemplo, la vía de administración y la concentración del anticuerpo que se administra.

Las presentes composiciones pueden estar en una variedad de formas. Incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. En algunos aspectos, dichas composiciones pueden comprender además amortiguadores (por ejemplo, solución salina amortiguada de manera neutra o solución salina amortiguada con fosfato), carbohidratos (por ejemplo, glucosa, manosa, sacarosa o dextranos), manitol, proteínas, polipéptidos o aminoácidos tales como glicina, antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA o glutatión, coadyuvantes (por ejemplo, hidróxido de aluminio) y/o conservadores. De manera alternativa, dichas composiciones se pueden formular como un liofilizado. Los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos también pueden estar encapsulados dentro de liposomas utilizando tecnologías bien conocidas.

Las formas de dosificación apropiadas para administración interna por lo general contienen desde aproximadamente 0.1 miligramos hasta aproximadamente 500 miligramos de anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo (el principio activo) por unidad o contenedor. En dichas composiciones farmacéuticas, el principio activo normalmente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0.5-99.999% en peso sobre la base del peso total de la composición.

Las composiciones/formulaciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada apropiada para alta concentración de fármaco. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo (es decir, anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo) en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea requerido, seguido por esterilización por filtración. En términos generales, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos a partir de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y secado por congelación que produce un polvo del principio activo más cualesquiera ingredientes deseados adicionales de una solución esterilizada mediante filtración previa de la misma. La fluidez apropiada de la solución se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de agentes tensioactivos. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

La forma de dosificación preferida depende del modo de administración y aplicación terapéutica pretendidos. Un experto en la materia está familiarizado con los procedimientos para determinar dichas dosificaciones. Las composiciones típicas están en forma de soluciones inyectables o infusibles, tales como composiciones similares a aquellas utilizadas para la inmunización pasiva de humanos con otros anticuerpos. El modo de administración más típico es parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular). En un aspecto preferido, el anticuerpo se administra mediante infusión o inyección intravenosa. En otro aspecto preferido, el anticuerpo se administra inyección intramuscular o subcutánea.

Los presentes anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos se pueden administrar utilizando una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la ruta/el modo de administración preferida/o es inyección o infusión intravenosa. Tal como resulta evidente para el experto en la materia, la ruta y/o el modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se puede preparar con un vehículo que protegerá el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos, y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones están patentados o son conocidos en términos generales por los expertos en la materia. Ver, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

En algunos aspectos, un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo divulgado en la presente memoria se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo (y otros ingredientes, si se desea) también pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina dura o suave, comprimidos en comprimidos, o se pueden incorporar dentro de la dieta del individuo. Para la administración terapéutica oral, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se puede incorporar con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos digeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo de la invención mediante otra administración que no sea parenteral, podría ser necesario revestir el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo con, o coadministrar el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo con, un material para evitar su inactivación.

Algunos aspectos de la divulgación proporcionan el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo para que atraviese la barrera hematoencefálica. Algunas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo AD y tauopatías

relacionadas, están asociadas con un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de modo tal que el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se puede introducir fácilmente en el cerebro. Cuando la barrera hematoencefálica permanece intacta, existen varias estrategias conocidas en la materia para transportar moléculas a través de ésta, incluyendo, pero sin limitarse a, métodos físicos, métodos basados en lípidos, y métodos basados en receptores y canales.

Los métodos físicos para transportar el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero no se limitan a, rodear completamente la barrera hematoencefálica, o creando aberturas en la barrera hematoencefálica. Los métodos para rodear incluyen, pero no se limitan a, inyección directa en el cerebro (ver, por ejemplo, Papanastassiou et al., *Gene Therapy* 9: 398-406 (2002)) e implantar un dispositivo de suministro en el cerebro (ver, por ejemplo, Gill et al., *Nature Med.* 9: 589-595 (2003); y Gliadel Wafers.TM., Guildford Pharmaceutical). Los métodos para crear aberturas en la barrera incluyen, pero no se limitan a, ultrasonido (ver, por ejemplo, Publicación de Patente E.U.A. No. 2002/0038086), presión osmótica (por ejemplo, mediante administración de manitol hipertónico (Neuwelt, E. A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, Vols 1 & 2, Plenum Press, N.Y. (1989))), permeabilización mediante, por ejemplo, bradiquinina o permeabilizante A-7 (ver, por ejemplo, patentes US nº 5.112.596, 5.268.164, 5.506.206, y 5.686.416), y transfección de neuronas que se sitúan en la barrera hematoencefálica con vectores que contiene genes que codifican el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo (ver, por ejemplo, publicación de patente US nº 2003/0083299).

Los métodos basados en lípido para transportar el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero no se limitan a, encapsular el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo en liposomas que están acoplados con fragmentos activos del mismo que se unen a receptores en el endotelio vascular de la barrera hematoencefálica (ver, por ejemplo, publicación de la solicitud de patente US nº 20020025313), y aplicar como revestimiento el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo en partículas de lipoproteína de baja densidad (ver, por ejemplo, publicación de la solicitud de patente US nº 20040204354) o apolipoproteína E (ver, por ejemplo, publicación de la solicitud de patente US nº 20040131692).

Los métodos basados en receptores y canales para transportar el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero no se limitan a, utilizar bloqueadores de glucocorticoide para incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (ver, por ejemplo, publicación de la solicitud de patente US nº 2002/0065259, 2003/0162695, y 2005/0124533); activar canales de potasio (ver, por ejemplo, publicación de la solicitud de patente US nº 2005/0089473), inhibir los transportadores de fármacos ABC (ver, por ejemplo, publicación de la solicitud de patente US nº 2003/0073713); revestir los anticuerpos con transferrina y modular la actividad de dicho uno o más receptores de transferrina (ver, por ejemplo, publicación de la solicitud de patente US nº 2003/0129186), y cationizar los anticuerpos (ver, por ejemplo, patente US nº 5.004.697).

Son conocidas una variedad de otras estrategias en la materia para efectuar la administración de compuestos al cerebro. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se puede administrar mediante inyección intraventricular o intratecal directa, preferentemente mediante infusión lenta para reducir al mínimo el impacto sobre el parénquima cerebral. El anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo deseado también se puede suministrar utilizando un implante de liberación lenta en el cerebro, o células recombinantes implantadas que producen el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo. La barrera hematoencefálica (BBB) se puede permeabilizar de manera concomitante con administración del anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo, para permitir el movimiento del anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo a través de la BBB. Los agentes para permeabilización incluyen agentes osmóticos, tales como manitol hipertónico, u otro agente para permeabilización tal como bradiquinina, un alquilglicerol, ultrasonido, radiación electromagnética o innervación parasimpática.

Además, y sin desear estar limitados por ningún mecanismo específico, también se ha considerado que es posible que un anticuerpo, en la sangre, podrían tener un efecto "tipo-sumidero" al remover su proteína diana a partir del cerebro. Ver, por ejemplo, La solicitud US publicada US 20110158986, párrafo [0017]. Si ese es el caso, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos podrían ser útiles para remover tau patológica a partir del cerebro hacia la circulación evitando que ésta ocasione daño adicional a las células y tejidos neuronales.

Los compuestos activos suplementarios o de combinación o los agentes terapéuticos como se divulgan en cualquier otra parte en esta solicitud también se pueden incorporar en las composiciones, administrar de forma concurrente, o administrar de forma secuencial con el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo. En algunos aspectos, un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se coformula con y/o se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos agentes terapéuticos adicionales pueden ser conjugados químicamente a los anticuerpos o fragmentos de unión a tau de los mismos descritos en la presente memoria.

En un aspecto, se proporciona un inmunoc conjugado que presenta la fórmula (A)-(L)-(C), en la que: (A) es un anticuerpo o fragmento de unión del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-51; (L) es un enlazador; y (C) es un agente; y en el que dicho enlazador (L) enlaza (A) a (C). En un aspecto, (C) es una molécula efectora, por ejemplo, agente terapéutico, un agente para formación de imagen, un agente detectable, o un agente de diagnóstico. En algunos aspectos, se hace referencia a estos conjugados en la presente memoria como conjugados anticuerpo-fármaco (ADC).

Un (L) enlazador, tal como se utiliza en la presente memoria, es una molécula que se utiliza para unir la (A) a (C). El enlazador es capaz de formar enlaces covalente tanto para el anticuerpo como para la molécula efectora. Los enlazadores apropiados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, enlazadores de carbono de cadena recta o ramificada, enlazadores de carbono heterocíclico, o enlazadores peptídicos. En casos en los que el anticuerpo de la molécula efectora son polipéptidos, los enlazadores se pueden unir a los aminoácidos constituyentes a través de sus grupos laterales (por ejemplo, a través de un enlazamiento de disulfuro a cisteína). Sin embargo, en un aspecto preferido, los enlazadores se van a unir al carbono alfa de los grupos amino y carboxilo de los aminoácidos terminales.

En algunas circunstancias, sería deseable liberar la molécula efectora del anticuerpo cuando el inmunoconjugado ha alcanzado su sitio diana. Por lo tanto, en estas circunstancias, los inmunoconjugados van a comprender enlazamientos que son susceptibles de corte en la vecindad del sitio objetivo. El corte del enlazador para liberar la molécula efectora del anticuerpo puede ser impulsado por actividad enzimática o condiciones a las cuales se somete el inmunoconjugado ya sea dentro de la célula objetivo o en la vecindad del sitio objetivo. Incluso en otros aspectos, la unidad enlazadora no es susceptible de corte y el fármaco se libera, por ejemplo, por degradación del anticuerpo.

Está disponible un número de reacciones diferentes para unión covalente de fármacos y/o enlazadores a los anticuerpos o fragmentos de los mismos. Esto con frecuencia se logra mediante reacción de los residuos de aminoácido de la molécula de anticuerpo, incluyendo los grupos amina de la lisina, los grupos ácido carboxílico libres del ácido glutámico y ácido aspártico, los grupos sulfhidrilo de la cisteína y las diversas porciones de los aminoácidos aromáticos. Uno de los métodos más comúnmente utilizados, no específicos de unión covalente es la reacción de carbodiimida para enlazar grupo carboxi (o amino) de un compuesto a grupos amino (o carboxi) del anticuerpo. De manera adicional, se han utilizado agentes bifuncionales tales como dialdehídos o imidoésteres para ligar el grupo amino de un compuesto a los grupos amino de una molécula de anticuerpo. También está disponible para unión de fármacos a los anticuerpos la reacción de base de Schiff. Este método implica la oxidación con peryodato de un fármaco que contiene grupos glicol o hidroxilo, formando de esta manera un aldehído el cual después se hace reaccionar con el agente de unión. La unión ocurre a través de la formación de una base de Schiff con los grupos amino del agente de unión. También se pueden utilizar isotiocianatos como agentes de copulación para unir covalentemente fármacos a los agentes de unión.

En algunos aspectos, el enlazador puede ser cortado por un agente de corte que esté presente en el ambiente intracelular (por ejemplo, dentro de un lisosoma o endosoma o caveolas). El enlazador puede ser, por ejemplo, un enlazador peptídico que es cortado por una enzima peptidasa o proteasa intracelular, incluyendo, pero sin limitarse a, una proteasa lisosómica o endosómica. En algunos aspectos, el enlazador peptídico es de por lo menos dos aminoácidos de longitud o por lo menos tres aminoácidos de longitud. Los agentes de corte pueden incluir catepsinas B y D y plasmina, de los cuales es conocido que todos hidrolizan derivados de fármaco de dipéptido lo que resulta en la liberación del fármaco activo dentro de las células diana (ver, por ejemplo, Dubowchik y Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123). De manera más típica son enlazadores peptídico que son susceptibles de corte por enzimas que están presentes en células que expresan 191P4D12. Otros ejemplos de dichos enlazadores se describen, por ejemplo, en la patente US n° 6.214.345. En un aspecto específico, el enlazador peptídico susceptible de corte por una proteasa intracelular es un enlazador Val-Cit o enlazador Phe-Lys (ver, por ejemplo, patente US n° 6.214.345, la cual describe la síntesis de doxorubicina con el enlazador Val-Cit). Una ventaja de utilizar la liberación proteolítica intracelular del agente terapéutico es que el agente típicamente es atenuado cuando esta conjugado y las estabildades en suero de los conjugados típicamente son altas.

En otros aspectos, el enlazador susceptible de corte es sensible al pH, es decir, sensible a hidrólisis a ciertos valores de pH. Típicamente, el enlazador sensible a pH puede hidrolizarse bajo condiciones ácidas. Por ejemplo, se puede utilizar un enlazador lábil a ácido que se puede hidrolizar en el lisosoma (por ejemplo, una hidrazona, semicarbazona, tiosemicarbazona, amida cis-aconítica, ortoéster, acetal, cetel, o similares). (Ver, por ejemplo, patentes US n° 5.122.368; 5.824.805; 5.622.929; Dubowchik y Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661.) Dichos enlazadores son relativamente estables bajo condiciones de pH neutro, tales como aquellas en la sangre, pero son inestables a pH por debajo de 5.5 o 5.0, el pH aproximado del lisosoma. En algunos aspectos, el enlazador hidrolizable es un enlazador tioéter (tal como, por ejemplo, un tioéter unido al agente terapéutico mediante un enlace acilhidrazona (ver, por ejemplo, patente US n° 5.622.929).

Incluso en otros aspectos, el enlazador se puede cortar bajo condiciones reductoras (por ejemplo, un enlazador disulfuro). Se conoce una variedad de enlazadores disulfuro en la materia, incluyendo, por ejemplo, aquellos que se pueden formar utilizando SATA (N-succinimidil-S-acetiltioacetato), SPDP (N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato), SPDB (N-succinimidil-3-(2-piridilditio)butirato) y SMPT (N-succinimidil-oxicarboxil-alfa-metil-alfa-(2-piridil-ditio)tolueno)-, SPDB y SMPT. (Ver, por ejemplo, Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. Ver también patente US n° 4.880.935.)

Incluso en otros aspectos específicos, el enlazador es un enlazador malonato (Johnson et al., 1995, *Anticancer Res.* 15:1387-93), un enlazador maleimidobenzoilo (Lau et al., 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1299-1304), o un análogo de 3'-N-amida (Lau et al., 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1305-12).

- 5 Incluso en otros aspectos, la unidad enlazadora no puede ser cortada y el fármaco es liberado por degradación del anticuerpo. (Ver publicación US nº 2005/0238649).

En un aspecto, el enlazador no es sustancialmente sensible al ambiente extracelular. Tal como se utiliza en la presente memoria, "sustancialmente no sensible al ambiente extracelular," en el contexto de un enlazador, significa que no más de aproximadamente 20%, típicamente no más de aproximadamente 15%, de manera más típica no más de aproximadamente 10%, y de manera más típica aún no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 3%, o no más de aproximadamente 1% de los enlazadores, en una muestra de compuesto conjugado anticuerpo-fármaco, son cortados cuando el compuesto de conjugado anticuerpo-fármaco se presenta en un ambiente extracelular (por ejemplo, en plasma). Que un enlazador sea o no sustancialmente sensible al ambiente extracelular se puede determinar, por ejemplo, incubando con plasma el compuesto de conjugado anticuerpo-fármaco durante un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, 2, 4, 8, 16, o 24 horas) y cuantificando después la cantidad de fármaco libre presente en el plasma.

En otros aspectos no mutuamente excluyentes, el enlazador promueve la interiorización celular. En algunos aspectos, el enlazador promueve la interiorización celular cuando está conjugado al agente terapéutico (es decir, en el medio de la porción enlazador-agente terapéutico del compuesto de conjugado de anticuerpo-fármaco como se describe en la presente memoria).

Una variedad de enlazadores ejemplificativos que se pueden utilizar con las presentes composiciones y los métodos se describen en los documentos WO 2004-010957, publicación US nº 2006/0074008, publicación US nº 20050238649, y publicación US nº 2006/0024317.

Algunos ejemplos de conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) que existen actualmente en la clínica se pueden encontrar en Feng, Y. et al. *Conjugates of Small Molecule Drugs with Antibodies and Other Proteins.* *Biomedicines* 2014, 2, 1-13; doi:10.3390/biomedicines2010001.

En vista del gran número de métodos que los que se ha informado para unir una variedad de agentes terapéuticos, agentes para imagenología, agentes detectables, agentes de diagnóstico, compuestos para radiodiagnóstico, compuestos radioterapéuticos, fármacos, toxinas, y otros agentes a los anticuerpos y fragmentos de los mismos, un experto en la materia podrá determinar un método apropiado para unir un agente dado a un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo. En otro aspecto, (A) y (C) están directamente unidos uno al otro.

En otro aspecto, (L) es un grupo espaciador o un grupo enlazador tal como polialdehído, glutaraldehído, ácido etilendiamintetra-acético (EDTA) o ácido dietilentriaminpenta-acético (DPTA). Otras técnicas para enlazar un anticuerpo o fragmento a otro compuesto incluyen la formación de enlazamientos disulfuro utilizando N-succinimidil-3-(2-piridil-tio)propionato (SPDP) y 4-(N-maleimidometil)ciclohexan-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) o derivados (si el péptido carece de un grupo sulfhidrilo, esto puede ser provisto por adición de un residuo cisteína). Estos reactivos crean un enlazamiento disulfuro entre sí mismos y los residuos cisteína del péptido en una proteína y un enlazamiento amida a través del amino épsilon en una lisina, u otro grupo amino libre en otros aminoácidos. Una variedad de dichos agentes formadores de disulfuro/amida es descrita por *Immun. Rev.* 62, 185 (1982). Otros agentes de copulación bifuncionales forman un tioéter en lugar de un enlazamiento disulfuro. Muchos de estos agentes formadores de tioéter están comercialmente disponibles e incluyen ésteres reactivos de ácido 6-maleimidocaproico, ácido 2-bromoacético, y ácido 2-yodoacético, ácido 4-(N-maleimido-metil)ciclohexan-1-carboxílico. Los grupos carboxilo se pueden activar combinándolos con succinimida o ácido 1-hidroxil-2-nitro-4-sulfónico, sal sódica.

La carga de fármaco está representada por p y es el número promedio de porciones de fármaco por anticuerpo en una molécula (por ejemplo, A-L-Dp). La carga de fármaco puede variar de 1 a 20 porciones de fármaco (D) por anticuerpo. Los ADC de la invención incluyen colecciones de anticuerpos conjugados con un intervalo de porciones de fármaco, de 1 a 20. El número promedio de porciones de fármaco por anticuerpo en preparaciones de ADC a partir de reacciones de conjugación se puede caracterizar utilizando medios convencionales tales como espectroscopia de masas y prueba ELISA. También se puede determinar la distribución cuantitativa de ADC en términos de p. En algunos casos, la separación, purificación y caracterización de ADC homogéneo en el que p es un cierto valor de ADC con otras cargas de fármaco se puede lograr por medios tales como electroforesis.

Para algunos conjugados anticuerpo-fármaco, p puede estar limitada por el número de de sitios de unión en el anticuerpo. Por ejemplo, en casos en los que la unión es un tiol de cisteína, como en los aspectos de ejemplo anteriores, un anticuerpo puede presentar solamente uno o varios grupos tiol de cisteína, o puede presentar solamente uno o varios grupos tiol lo suficientemente reactivos a través de los cuales se puede unir un enlazador. En algunos aspectos, una carga más alta de fármaco, por ejemplo p>5, puede ocasionar agregación, insolubilidad, toxicidad, o pérdida de permeabilidad celular de ciertos conjugados anticuerpo-fármaco. En algunos aspectos, la

carga de fármaco para un ADC de la invención varía desde 1 hasta aproximadamente 8; desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6; desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5; desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4; desde aproximadamente 3.1 hasta aproximadamente 3.9; desde aproximadamente 3.2 hasta aproximadamente 3.8; desde aproximadamente 3.2 hasta aproximadamente 3.7; desde aproximadamente 3.2 hasta aproximadamente 3.6; desde aproximadamente 3.3 hasta aproximadamente 3.8; o desde aproximadamente 3.3 hasta aproximadamente 3.7. En efecto, se ha demostrado que para algunos ADCs, la relación óptima de porciones de fármaco por anticuerpo puede ser menos de 8, y puede ser de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5. Ver patente US nº 7.498.298.

En algunos aspectos, menos del máximo teórico de porciones de fármaco se conjugan a un anticuerpo durante una reacción de conjugación. Un anticuerpo puede contener, por ejemplo, residuos lisina que no reaccionan con el intermediario fármaco-enlazador o el reactivo enlazador, como se expone a continuación. En términos generales, los anticuerpos no contienen muchos grupos tiol de cisteína libres y reactivos que puedan ser ligados a una porción de fármaco; en efecto la mayoría de los residuos tiol de cisteína en los anticuerpos existen como puentes de disulfuro. En algunos aspectos, un anticuerpo se puede reducir con un agente reductor tal como ditioneitol (DTT) o tricarboniletilfosfina (TCEP), bajo condiciones reductoras parciales o totales, para generar grupos tiol de cisteína reactivos. En algunos aspectos, un anticuerpo se somete a condiciones desnaturalizantes para revelar los grupos nucleófilos reactivos tales como lisina o cisteína.

La carga (relación fármaco/anticuerpo) de un ADC se puede controlar de diferentes maneras, por ejemplo: (i) limitando el exceso molar de intermediario fármaco-enlazador o reactivo enlazador con relación al anticuerpo, (ii) limitando el tiempo o la temperatura de la reacción de conjugación, (iii) parcial o limitando las condiciones reductoras para la modificación de tiol de cisteína, (iv) diseñando mediante técnicas recombinantes la secuencia de aminoácido del anticuerpo de manera tal que el número y posiciones de residuos cisteína se modifique para control del número y/o la posición de uniones enlazador-fármaco (tal como tioMab o tioFab que se preparan como se describe en la presente memoria y en el documento WO2006/034488).

Se debe entender que en casos en los que más de un grupo nucleófilo reaccione con un intermediario fármaco-enlazador o reactivo enlazador seguido por reactivo de porción de fármaco, entonces el producto resultante es una mezcla de compuestos de ADC con una distribución de una o más porciones de fármaco unidas a un anticuerpo. El número promedio de fármacos por anticuerpo se puede calcular a partir de la mezcla utilizando una prueba de anticuerpo ELISA dual, la cual es específica para anticuerpo y específica para el fármaco. Las moléculas de ADC individuales se pueden identificar en la mezcla mediante espectroscopia de masas y separar utilizando HPLC, por ejemplo cromatografía de interacción hidrófoba (ver, por ejemplo, Hamblett, K J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, Mar. 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S. C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, Mar. 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004). En algunos aspectos, un ADC homogéneo con un valor de carga individual se puede aislar a partir de la mezcla de conjugación mediante electroforesis o cromatografía.

En algunos aspectos ejemplificativos, un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo descrito en la presente memoria se puede coformular y/o coadministrar con uno o más compuestos adicionales que también son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de AD. Estos incluyen, sin limitación, compuestos que son útiles en inmunoterapias activas y pasivas para AD, tales como péptidos de beta-amiloide (por ejemplo, péptidos de beta amiloide N-terminales), péptidos de tau, los cuales podrían estar o no conjugados a otros compuestos, tales como toxina diftérica mutada; anticuerpos contra beta-amiloide, tales como bapineuzumab, solaneuzumab, gantenerumab, crenezumab, ponezumab, e inmunoglobulina IVIG, otras terapias de inmunización que seleccionan como diana los oligómeros de Abeta, otros anticuerpos de tau, compuestos que evitan la hiperfosforilación de tau, y otras terapias de inmunización activa y pasiva que seleccionan como diana los agregados de tau. Otros fármacos que deben ser útiles en terapia de combinación con los anticuerpos y fragmentos de unión a tau descritos en la presente memoria son inhibidores de la agregación de amiloide-beta (por ejemplo, tramiprosato), inhibidores de gamma-secretasa (por ejemplo, semagacestat), y moduladores de gamma-secretasa (tarenflurbilo). Asimismo, se pueden utilizar uno o más anticuerpos de la invención en combinación con dos o más de los agentes terapéuticos anteriores. En etapas tempranas de la enfermedad, las terapias de combinación pueden ser convenientes. Las terapias de combinación también son convenientes en etapas tardías de la enfermedad, tal como combinación de hAb y factores de crecimiento y otras moléculas biológicamente activas que inducen plasticidad y regeneración neuronal. Dichas terapias de combinación pueden utilizar de manera conveniente dosis más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando de esta manera posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias. De acuerdo con un aspecto relacionado, un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo descrito en la presente memoria se utiliza en combinación (uno administrado por separado, antes de, simultáneamente con o después del otro) con por lo menos un agente de combinación que se selecciona de entre inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina, suplementos nutritivos), antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por ejemplo, memantina), inhibidores de la reparación del ADN (por ejemplo, pirenzepina o un metabolito del mismo), quelantes de metal de transición, factores de crecimiento, hormonas, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), antioxidantes, agentes

hipolipemiantes, inhibidores de fosfodiesterasa selectivos, inhibidores de la agregación de tau, inhibidores de proteína cinasas, inhibidores de fármacos antidisfunción mitocondrial, neurotrofinas, inhibidores de proteínas de choque térmico, inhibidores de fosfolipasa asociada a lipoproteína A₂, y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un aspecto, el tratamiento con un anticuerpo y/o fragmento de unión a tau del mismo se combina con el tratamiento con inhibidores de colinesterasa (ChEI) y/o memantina, lo cual ofrece un beneficio sintomático modesto. En un aspecto, el agente terapéutico de combinación se selecciona de entre el grupo que consiste en un compuesto anti-apoptótico, un quelante de metal, un inhibidor de la reparación del ADN, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), un activador de secretasa, un inhibidor de beta-secretasa, un inhibidor de gamma-secretasa, un péptido de beta-amiloide, un anticuerpo de beta-amiloide, un neurotransmisor, un disyuntor de lámina beta, una molécula antiinflamatoria, y un inhibidor de colinesterasa. En un aspecto, el inhibidor de colinesterasa es tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina, o un suplemento nutritivo. En otro aspecto, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre inhibidores de BACE; antagonistas muscarínicos; inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloide; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación de amiloide; inhibidores de la glucógeno sintetasa cinasa beta; inhibidores de la actividad de alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10 e inhibidores de la absorción de colesterol.

Otros compuestos que se pueden utilizar de manera apropiada en combinación con el anticuerpo y fragmento de unión a tau descrito en la presente memoria se describen en el documento WO 2004/058258 (ver en especial las páginas 16 y 17) incluyendo objetivos de fármaco terapéuticos (páginas 36-39), ácidos alcansulfónicos y ácidos alcanolsulfónicos (páginas 39-51), inhibidores de colinesterasa (páginas 51-56), antagonistas del receptor de NMDA (páginas 56-58), estrógenos (páginas 58-59), fármacos antiinflamatorios no esteroides (páginas 60-61), antioxidantes (páginas 61-62), agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisoma (PPAR) (páginas 63-67), agentes para bajar el colesterol (páginas 68-75); inhibidores de amiloide (páginas 75-77), inhibidores de la formación de amiloide (páginas 77-78), quelantes de metal (páginas 78-79), antipsicóticos y antidepresivos (páginas 80-82), suplementos nutricionales (páginas 83-89) y compuestos que incrementan la disponibilidad de sustancias biológicamente activas en el cerebro (ver páginas 89-93) y profármacos (páginas 93 y 94).

En un aspecto, el anticuerpo y/o fragmento de unión a tau del mismo se utilizan en combinación con la norma de tratamiento actual al momento del tratamiento, el cual incluye inhibidores de colinesterasa y el antagonista de NMDA memantina (Namenda).

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo de la invención. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado patológico, edad, género, y peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo de provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella en la que cualesquiera efectos tóxicos o perjudiciales del anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo son sobrepasados por los efectos terapéuticamente benéficos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz a las dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Típicamente, debido a que se utiliza una dosis profiláctica en los individuos antes de o en una etapa temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, se puede administrar un protocolo de infusión, o un bolo individual, se pueden administrar varias dosis divididas en el transcurso del tiempo o la dosis se puede reducir o incrementar proporcionalmente según sea indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente conveniente formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los individuos a ser tratados; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas de dosificación unitarias de la invención son dictadas por y directamente dependientes de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se va a obtener, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de mezclar dicho compuesto activo para el tratamiento de sensibilidad en los individuos.

Se debe apreciar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que debe ser aliviada. También se debe entender que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación

indicados en la presente memoria son solamente ejemplificativos y no pretenden limitar el alcance o práctica de la composición reclamada.

Por ejemplo, las dosis eficaces de las composiciones de la presente divulgación, para el tratamiento de las condiciones descritas a continuación, varían dependiendo de muchos factores, incluyendo los medios de administración, sitio diana, estado fisiológico del paciente, que el paciente sea un humano o un animal, otros medicamentos administrados, y de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. Usualmente, el paciente es un humano. Las dosificaciones de tratamiento necesitan ser tituladas para optimizar la seguridad y eficacia. Por consiguiente, el tratamiento con un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo típicamente implica dosificaciones múltiples en el transcurso de un período de tiempo.

Un intervalo no limitativo, ejemplificativo, para una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo de la invención para humanos es 0.1-20 mg/kg, más preferentemente 1-10 mg/kg. En un aspecto preferido, el anticuerpo se administra en dosificaciones múltiples en el transcurso de un período de por lo menos tres meses, preferentemente por lo menos seis meses, y una dosis entre 1 y 10 mg/kg. De manera opcional el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.01-0.6 mg/kg y a una frecuencia de entre semanalmente y mensualmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.05-0.5 mg/kg. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.05-0.25 mg/kg. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.015-0.2 mg/kg semanalmente a bisemanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.05-0.15 mg/kg semanalmente a bisemanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.05-0.07 mg/kg semanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.06 mg/kg semanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.1 a 0.15 mg/kg bisemanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.1 a 0.3 mg/kg mensualmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.2 mg/kg mensualmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 0.2 mg/kg mensualmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 1-40 mg y a una frecuencia de entre semanalmente y mensualmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 5-25 mg. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 2.5-15 mg. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 1-12 mg semanalmente a bisemanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 2.5-10 mg semanalmente a bisemanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 2.5-5 mg semanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 4-5 mg semanalmente. De manera opcional, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se administra a una dosis de 7-10 mg bisemanalmente.

En otros aspectos de inmunización pasiva con un anticuerpo o fragmento de unión a tau como se describe en la presente memoria, la dosificación varía desde aproximadamente 0.0001 hasta 100 mg/kg, y de manera más usual 0.01 a 5 mg/kg de peso corporal del hospedador. En algunas aplicaciones, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se puede administrar a una dosificación de por lo menos 0.1 mg/kg de peso corporal, a una dosificación de por lo menos 0.5 mg/kg de peso corporal, 1 mg/kg de peso corporal, o cualquier combinación de dosificaciones entre 0.1 y 10 mg/kg de peso corporal. En algunos métodos, el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo se puede administrar en dosificaciones múltiples (iguales o diferentes) en el transcurso de un período de por lo menos 1 mes, por lo menos 3 meses, o por lo menos 6 meses. El número total de dosis a través de cualquier período de tratamiento puede ser, por ejemplo, entre 4 y 6, aunque se pueden utilizar otros números dependiendo de los factores expuestos anteriormente. El tratamiento se puede monitorizar mediante cualquiera de los métodos descritos a continuación.

Las formulaciones de anticuerpo apropiadas también se pueden determinar examinando experiencias con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos ya desarrollados. Por ejemplo, se ha demostrado que varios anticuerpos monoclonales son eficientes en situaciones clínicas, tales como Rituxan (Rituximab), Herceptin (Trastuzumab), Xolair (Omalizumab), Bexxar (Tositumomab), Campath (Alemtuzumab), Zevalin, Oncolym, Remicade (infliximab), Lucentis (Ranibizumab), Synagis (Palivizumab), Soliris (Eculizumab), Kadcyla (ado-trastuzumab emtansina), Avastin (Bevacizumab), Erbitux (cetuximab), Simponi (Golimumab), Tysabri (natalizumab), MabThera (Rituximab), Stelara (Ustekinumab), Pritumumab, y Aducanumab, y se pueden utilizar formulaciones similares con los anticuerpos de la presente divulgación. Por ejemplo, se puede suministrar un anticuerpo monoclonal a una concentración de 10 mg/ml en cualquiera de viales de uso individual de 100 mg (10 ml) o 500 mg (50 ml), formulados para administración IV en 9.0 mg/ml de cloruro de sodio, 7.35 mg/ml de citrato de sodio dihidratado, 0.7 mg/ml de polisorbato 80, y agua estéril para inyección. El pH se ajusta hasta 6.5. En otro aspecto, el anticuerpo se suministra en una formulación que comprende aproximadamente 20 mM de citrato de Na, aproximadamente 150 mM de NaCl, a pH de aproximadamente 6.0.

Métodos de tratamiento y profilaxis

Los anticuerpos y composiciones descritos en la presente memoria se pueden utilizar para varios métodos de tratamiento y profilaxis de AD y tauopatías relacionadas. Además de la propiedad conveniente de inmunogenicidad reducida, dichos anticuerpos presentan por lo menos 80% de la afinidad de unión para tau patológica que el anticuerpo DC8E8 progenitor de ratón. El DC8E8 de ratón fue caracterizado ampliamente en el documento WO2013/041962, en el que se mostró que posee propiedades terapéuticas en un modelo *in vivo* de AD. Por lo tanto, existe una base razonable para creer que el DC8E8 humanizado también será útil en la terapia y profilaxis de AD de humano, al tiempo que provocaría potencialmente una respuesta inmunitaria menos perjudicial.

En un aspecto, el método comprende administrar los anticuerpos, ácidos nucleicos que los codifican, o composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente al individuo/paciente. En las aplicaciones profilácticas, las composiciones o medicamentos farmacéuticos se administran a un paciente susceptible de, o de algún otro modo en riesgo de, enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en una cantidad suficiente para eliminar o reducir el riesgo, disminuir la gravedad, o retrasar el inicio de la enfermedad, incluyendo síntomas bioquímicos, histológicos y/o de comportamiento de la enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones o medicamentos se administran a un paciente que se sospecha de, o que ya padece de dicha enfermedad en una cantidad suficiente para curar, o por lo menos detener parcialmente, los síntomas de la enfermedad (bioquímicos, histológicos y/o de comportamiento), incluyendo sus complicaciones y fenotipos patológicos intermedios en el desarrollo de la enfermedad.

Tal como se definió anteriormente, el tratamiento comprende la aplicación o administración de un agente terapéutico a un individuo, que presenta una enfermedad, un síntoma de la enfermedad o una predisposición hacia una enfermedad, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, corregir o afectar la enfermedad, los síntomas de la enfermedad o la predisposición hacia la enfermedad. Además, mientras las composiciones de la divulgación ya sea solas o en combinación con otro agente terapéutico cure, sane, alivie, mitigue, altere, remedie, mejore, corrija o afecte por lo menos un síntoma de la Enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía que se está tratando en comparación con dicho síntoma en ausencia del uso de la composición de anticuerpo anti-tau humanizado o fragmento de unión a tau del mismo, el resultado se debe considerar como un tratamiento efectivo del trastorno subyacente independientemente de si todos los síntomas del trastorno son curados, sanados, aliviados, mitigados, alterados, remediados, mejorados, corregidos o afectados o no.

Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria. "En riesgo" denota que un individuo presenta uno o más de los denominados factores de riesgo, los cuales son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Un individuo que presenta uno o más de estos factores de riesgo presenta una probabilidad más alta de desarrollar enfermedad de Alzheimer que un individuo sin dicho o dichos factores de riesgo. Dichos factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a, la edad, sexo, raza, dieta, historial de enfermedad previa, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (es decir, hereditarias), y exposición ambiental, y son bien conocidos para el experto en la materia.

En un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir el avance de la enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en un individuo, el método comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de por lo menos un anticuerpo y/o fragmento de unión a tau del mismo como se proporciona en la presente memoria. En algunos aspectos, el método es capaz de reducir la disminución motora, mejorar la función motora, reducir la disminución cognitiva, mejorar la función cognitiva, o una combinación de los mismos.

En otros aspectos, la divulgación proporciona un método para mitigar por lo menos uno de los síntomas asociados con la enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en un individuo, el método comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de por lo menos un anticuerpo y/o fragmento de unión a tau del mismo como se proporciona en la presente memoria.

En un aspecto, la divulgación proporciona un método para retrasar el avance de la enfermedad de Alzheimer. En un aspecto, "retrasar" el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer significa deferir, obstaculizar, alentar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de longitudes de tiempo variables, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo siendo tratado. Tal como es evidente para el experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, comprender la prevención, porque el individuo no desarrolla la enfermedad. En un aspecto, un método que "retrasa" el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer es un método que reduce la probabilidad del desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo dado y/o reduce el grado de la enfermedad en un marco de tiempo dado, cuando se compara con no utilizar el método. Dichas comparaciones típicamente están basadas en estudios clínicos, que utilizan un número estadísticamente significativo de individuos.

Los pacientes, individuos, o individuos incluyen mamíferos, tales como animales humanos, bovinos, equinos, caninos, felinos, porcinos, y ovinos. El individuo preferentemente es un humano, y puede o no estar aquejado por

la enfermedad o mostrar actualmente síntomas. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, virtualmente cualquiera está en riesgo de padecer de enfermedad de Alzheimer si él o ella vive lo suficiente. Por lo tanto, los presentes métodos se pueden administrar de manera profiláctica a la población general sin la necesidad de alguna evaluación del riesgo del paciente en cuestión.

En un aspecto, el paciente en la presente memoria opcionalmente se somete a una prueba de diagnóstico antes de la terapia. En un aspecto, los presentes métodos son útiles para individuos que sí presentan un riesgo genético conocido de enfermedad de Alzheimer. Dichos individuos incluyen aquellos que presentan parientes que han experimentado esta enfermedad, y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. Los marcadores genéticos de riesgo hacia la enfermedad de Alzheimer incluyen mutaciones en el gen APP, particularmente mutaciones en la posición 717 y las posiciones 670 y 671 referidas como las mutaciones Hardy y Sueca respectivamente (ver Hardy (1997) Trends Neurosci. 20:154-9). Otras mutaciones de riesgo son las mutaciones en los genes de presenilina, PS1 y PS2, y ApoE4, historial familiar de AD, hipercolesterolemia o aterosclerosis. Los individuos que actualmente padecen enfermedad de Alzheimer se pueden reconocer a partir de demencia característica, así como también la presencia de los factores de riesgo descritos anteriormente. Además, están disponibles un número de pruebas de diagnóstico para identificar individuos que presentan AD. Estas incluyen la medición de los niveles de tau en CSF y de Amiloide-beta 42. Los niveles de tau elevados y de amiloide-beta 42 reducidos significan la presencia de AD. En un aspecto, los individuos que padecen de enfermedad de Alzheimer pueden ser diagnosticados mediante los criterios de la ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). En pacientes asintomáticos, el tratamiento puede iniciar a cualquier edad (por ejemplo, 10, 20, 30). Sin embargo, habitualmente, no es necesario iniciar el tratamiento hasta que un paciente alcanza los 40, 50, 60 o 70 años de edad. El tratamiento típicamente implica dosificaciones múltiples en el transcurso de un periodo de tiempo. El tratamiento se puede monitorizar a lo largo del tiempo mediante varias maneras conocidas en la materia. En el caso de pacientes con síndrome de Down potenciales, el tratamiento puede iniciar antes del nacimiento administrando el agente terapéutico a la madre o poco después del nacimiento.

La selección de pacientes se puede realizar utilizando cualquiera de los criterios de selección aplicados en la técnica para tratar AD y tauopatías relacionadas. En un aspecto, los criterios son aquellos determinados por una prueba clínica particular. En otro aspecto, los criterios son aquellos determinados por un régimen de tratamiento aprobado. Se puede aplicar una combinación de criterios de inclusión y exclusión. Los ejemplos de criterios de inclusión incluyen, pero no se limitan a: diagnosis de enfermedad de Alzheimer probable sobre la base de los criterios de NINCDS/ADRD; AD confirmada de grado ligero o moderado si la puntuación MMSE está en el intervalo de 15 a 26; el resultado del análisis mediante imagenología por resonancia magnética (MRI) del cerebro del paciente es consistente con el diagnóstico de AD; la presencia de patología de tau en el cerebro del paciente determinada mediante métodos de imagenología apropiados, por ejemplo utilizando (11)C-PBB3 o radiofarmacéuticos basados en lansoprazol; y edad entre 50 y 85 años.

En un aspecto, la selección de paciente sigue el método descrito en Rollin-Sillaire et al. Reasons that prevent the inclusion of Alzheimer's disease patients in clinical trials. Br J Clin Pharmacol. Apr 2013; 75(4): 1089–1097.

En la presente memoria se proporcionan un número de medidas de resultado y de puntos finales primarios para algunos aspectos de cómo se evalúa el tratamiento y la cantidad eficaz determinada. En un aspecto, las medidas de resultado primarias en un marco de tiempo dado incluyen cambio promedio en las puntuaciones de la subescala cognitiva 13 de la escala de la actividad de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog13) y cambio promedio en las puntuaciones de Actividades de la vida diaria del estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer (ADCS-ADL) y las medidas de resultado secundarias incluyen el cambio en los biomarcadores (niveles de tau total, tau fosforilado, abeta 1-42) en el fluido cerebroespinal, cambio en volumetría de MRI, evaluado en MRI estructural, cambio en la calificación de demencia clínica (CDR-SB/CDR-GS), Cambio en el comportamiento neuropsiquiátrico: inventario neuropsiquiátrico (NPI) total y puntuaciones de dominio, cambio en la cognición: puntuación MMSE total, y/o seguridad: Incidencia de efectos adversos, eventos adversos serios y discontinuaciones del tratamiento. En otro aspecto, los puntos finales primarios incluyen cualquiera de los siguientes: tiempo hasta la ocurrencia de la muerte, institucionalización, pérdida de la capacidad para efectuar actividades de la vida diaria, demencia severa, ralentización de la velocidad del avance de la enfermedad, ADCS-ADL, puntuación ADAS-cog, puntuaciones MMSE, desempeño cognitivo, biomarcadores de CSF en plasma, puntuación ADAS-total, calidad de vida evaluada mediante la escala de la calidad de vida de la enfermedad de Alzheimer, puntuaciones de pruebas de comportamiento, y la suma de casillas de la calificación de demencia clínica de la FDA de EE.UU.

En un aspecto, tratar la enfermedad de Alzheimer se refiere a disminuir o prevenir el deterioro en el comportamiento, funcional y cognitivo con el paso del tiempo. En algunos aspectos, los aspectos del comportamiento, funcionales y cognitivos de la enfermedad de Alzheimer se pueden evaluar mediante cualquiera de una o más de una serie de pruebas estandarizadas conocidas por los expertos en la materia incluyendo, pero sin limitarse a, pruebas neuropsicológicas, el miniexamen del estado mental, el miniexamen cog, el inventario neuropsiquiátrico, la escala de calificación de la demencia Blessed Roth, las escalas de evaluación neuropsicológica española e inglesa (SENAS), evaluación del comportamiento psiquiátrico, evaluación funcional, la prueba de dibujo de reloj, la prueba de nombres de Boston, la prueba de aprendizaje verbal de California, lista

de comprobación de síntomas cognitivos, la prueba de desempeño continuo, la prueba de asociación de palabra oral controlada, Cognistat, prueba de la atención d2, sistema ejecutivo de funciones Delis-Kaplan, escala de calificación de la demencia, prueba de vigilancia de dígitos, prueba de fluidez figural, prueba de golpeteo de los dedos, prueba de categorías de Halstead, batería neuropsicológica de Halstead-Reitan, prueba de organización visual de Hooper, evaluación neurocognitiva de Kaplan Baycrest, evaluación neuropsicológica corta de Kaufman, batería neuropsicológica de Luria-Nebraska, escalas de evaluación de la memoria, prueba de cribado neurológico rápido, batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico, prueba de Stroop, prueba de modalidades de dígitos de símbolo, prueba del desempeño táctil, prueba de apercepción temática, prueba de la torre de Londres, pruebas de trazo A y B, pruebas de fluencia verbal (palabra), y prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. También se utilizan pruebas adicionales para depresión, ansiedad, afasia, agitación, y parámetros de comportamiento conocidas por los expertos en la materia.

En otro aspecto, El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se determina mediante la mejora, o ningún deterioro, o una reducción en la velocidad de deterioro en por lo menos una de las evaluaciones que se selecciona de entre el grupo que consiste en la subescala cognitiva de la escala de la evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog), la suma de casillas de la calificación de la demencia clínica (CDR-sb), la escala de actividades de la vida diaria del estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer (ADCS-ADL), el inventario neuropsiquiátrico (NPI), y la minievaluación del estado mental (MMSE). En algunos aspectos, el tratamiento da como resultado la reducción de la velocidad de deterioro en las puntuaciones ADAS-cog. En otros aspectos, el tratamiento da como resultado una reducción promedio en la velocidad de deterioro de las puntuaciones ADAS-cog de dos a cinco puntos.

En un aspecto, los pacientes se identifican y/o seleccionan sobre la base de la "Guidance for Industry, Alzheimer's Disease: Developing Drugs for the Treatment of Early Stage Disease" de la FDA, disponible en forma actualizada a partir de la U.S. Food and Drug Administration.

En un aspecto, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en individuos humanos se lleva a cabo de acuerdo con los criterios del National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Enfermedad de Alzheimer and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA).

El uso periódico de una o más de dichas pruebas pueden advertir al médico u otro profesional médico respecto al avance o regresión de la enfermedad de Alzheimer y tauopatías relacionadas y la necesidad de tratamiento adicional. La elección de la prueba y la determinación del éxito del tratamiento están dentro de la pericia de los profesionales médicos en el campo de la enfermedad de Alzheimer. Una puntuación mejorada en una o más pruebas es una indicación de la disminución en la gravedad de la enfermedad de Alzheimer en dicho individuo.

Métodos de diagnóstico

Debido a su capacidad para detectar las formas patológicas de tau, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos descritos en la presente memoria son útiles para numerosas otras aplicaciones prácticas. Los ejemplos de dichas aplicaciones incluyen, pero no se limitan a, análisis de la asociación de tau patológica, cribado respecto a la predisposición a la enfermedad, diagnóstico de la enfermedad, pronóstico de la enfermedad, monitorización del avance de la enfermedad, determinación de estrategias terapéuticas sobre la base del tipo y nivel de tau patológica de un individuo, desarrollo de agentes terapéuticos sobre la base de los niveles y tipo de tau patológica asociados con una enfermedad o la probabilidad de responder a un fármaco, estratificar una población de pacientes para pruebas clínicas para un régimen de tratamiento, y predecir la probabilidad de que un individuo responderá a un agente terapéutico. Los métodos *in vitro* para la detección de proteínas tau patológicas asociadas con enfermedad de Alzheimer y tauopatías relacionadas con los anticuerpos y fragmentos de unión a tau que se divulgan en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, pruebas de inmunosorbente ligado a enzima (ELISAs), radioinmunoensayos (RIA), análisis de transferencia Western, inmunoprecipitaciones, inmunofluorescencia, pruebas en emparedado, y matrices de tejido.

En un aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para evaluar la distribución anormal en tejido de tau patológica, la expresión anormal durante el desarrollo, o la expresión en una condición anormal, tal como enfermedad de Alzheimer y tauopatías relacionadas. Adicionalmente, la detección de anticuerpo de tau patológica en circulación se puede utilizar para identificar la captación de tau durante el tratamiento de AD y tauopatías relacionadas.

En aspectos relacionados, se proporciona en la presente memoria un método para diagnosticar o cribar a un individuo respecto a la presencia de enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en un individuo, o para determinar el riesgo de un individuo de desarrollar enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía, comprendiendo el método:

- a) poner en contacto el individuo, o una célula, tejido, órgano, fluido o cualquier otra muestra del individuo, con una cantidad eficaz de por lo menos un anticuerpo y/o fragmento de unión a tau del mismo de acuerdo con la presente solicitud; y

- b) determinar la presencia de un complejo que comprende tau patológica y el anticuerpo y/o fragmento de unión a tau del mismo, en el que la presencia del complejo es diagnóstico de enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía asociada con la presencia de tau patológica.

En algunos aspectos, los anticuerpos y/o fragmentos de unión a tau de los mismos se pueden utilizar para detectar tau patológica *in vivo*, *ex vivo*, *in situ*, *in vitro*, en un fluido corporal (por ejemplo, sangre, suero, orina, plasma, fluido cerebroespinal, saliva), o en un lisado o sobrenadante celular con el fin de evaluar la cantidad y el patrón de expresión. En un aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos se utilizan para pruebas de diagnóstico *in vivo*, tales como formación de imágenes *in vivo*. En algunos de estos aspectos, el anticuerpo se marca con un radionúclido (tal como ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , o ^3H) de modo tal que las células o tejido de interés marcados por la presencia del anticuerpo (y tau patológica) se pueden localizar utilizando inmunocentelleografía. Otras marcas detectables incluyen una marca que se puede observar utilizando técnicas analíticas incluyendo, pero sin limitarse a, fluorescencia, quimioluminiscencia, resonancia de espín electrónico, espectroscopía de absorción de luz ultravioleta/visible, espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, resonancia magnética, métodos radiométricos y electroquímicos.

En un aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos se pueden utilizar en un método para evaluar la eficacia de un tratamiento de enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía. En un aspecto, el método comprende utilizar uno de los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos para monitorizar la presencia de tau patológica antes, a lo largo de, y después del tratamiento. En un aspecto, una disminución en el nivel de, o tipo de, tau patológica es indicativo de una respuesta positiva al tratamiento dado. En otro aspecto, una falta de cambio o un incremento en el nivel de, o tipo de, tau patológica es indicativo de que el tratamiento debe continuar.

En algunos aspectos, se puede seleccionar un primer punto de tiempo antes del inicio de una profilaxis o tratamiento y se puede seleccionar un segundo punto de tiempo en algún momento después del inicio de la profilaxis o tratamiento. Los niveles de tau patológica se pueden medir en cada una de las muestras tomadas a partir de diferentes puntos de tiempo y anotar las diferencias cualitativas y/o cuantitativas. Un cambio en las cantidades de uno o más de los niveles de tau patológica medidos a partir de la primera y segunda muestras se puede correlacionar con el pronóstico, utilizar para determinar la eficacia del tratamiento, y/o utilizar para determinar el avance de la enfermedad en el individuo.

La detección de un anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo como se describe en la presente memoria se puede facilitar acoplando (es decir, enlazar físicamente) el anticuerpo o fragmento de unión a tau del mismo a una sustancia detectable. Las sustancias detectables incluyen, pero no se limitan a, diversas enzimas, grupos protéticos, materiales fluorescentes, materiales luminescentes, materiales bioluminescentes, y materiales radioactivos. Los ejemplos de enzimas apropiadas incluyen peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, o acetilcolinesterasa; los ejemplos de complejos de grupos protéticos incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; los ejemplos de materiales fluorescentes apropiados incluyen umbelliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina-fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminescente incluye luminol; los ejemplos de materiales bioluminescentes incluyen luciferasa, luciferina, y aequorina, y los ejemplos de material radioactivo apropiado incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S y ^3H .

Otros usos

Los anticuerpos y fragmentos de unión a tau descritos en la presente memoria también se pueden utilizar para aislar las proteínas tau patológicas a partir de una fuente celular natural o a partir de células hospedadoras recombinantes mediante técnicas estándar, tales como cromatografía por afinidad o inmunoprecipitación. En otro aspecto, los anticuerpos y fragmentos de unión a tau descritos en la presente memoria se puede utilizar para identificar otros anticuerpos que se unen a tau patológica mediante pruebas de competición.

En un aspecto, los anticuerpos se pueden utilizar como agentes de purificación por afinidad. En un aspecto, los anticuerpos o fragmentos de unión a tau de los mismos se inmovilizan en una fase sólida tal como una resina SEPHADEXTM o glóbulos magnéticos (por ejemplo de la marca Dynal) o papel filtro, utilizando métodos bien conocidos en la técnica. El anticuerpo inmovilizado se pone en contacto con una muestra que contiene la proteína tau (o fragmento de la misma) que se va a purificar, y después de esto el soporte se lava con un solvente apropiado que removerá sustancialmente todo el material en la muestra excepto la proteína tau, la cual está unida al anticuerpo inmovilizado. Por último, el soporte se lava con otro solvente apropiado, tal como solución amortiguadora de glicina, pH 5.0, la cual liberará la proteína la proteína tau del anticuerpo.

También se proporcionan kits para utilizar los anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos, tales como kits para detectar la presencia de tau patológica en una muestra de prueba. Un kit ejemplificativo puede comprender anticuerpos y fragmentos de unión a tau de los mismos tales como un anticuerpo marcado o que se puede marcar y un compuesto o agente para detectar proteínas variantes en una muestra biológica; medios para determinar la cantidad, o presencia/ausencia de proteína variante en la muestra; medios para comparar la cantidad de proteína variante en la muestra con un patrón, e instrucciones de uso.

En algunos aspectos, se proporciona en la presente memoria un dispositivo médico que comprende un anticuerpo fragmento de unión a tau como se proporciona en la presente memoria, en el que el dispositivo es apropiado para poner en contacto o administrar el anticuerpo o fragmento de unión a tau utilizando por lo menos un modo que se selecciona de entre parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelular, intracerebelar, intracerebroventricular, intratecal, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal, intrapélvico, intrapericardíaco, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, intralesional, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, y transdérmico. En un aspecto, el dispositivo comprende una jeringa (por ejemplo, una jeringa prellenada). En otro aspecto, el dispositivo comprende un parche. En otro aspecto, el dispositivo comprende una bomba (por ejemplo, una minibomba). En otro aspecto, el dispositivo comprende un inhalador. En otro aspecto, el dispositivo comprende un nebulizador.

En otro aspecto, se proporciona un artículo de fabricación que contiene materiales útiles para el tratamiento de AD y tauopatías relacionadas. El artículo de fabricación puede comprender un vial con una dosis fija del anticuerpo humanizado y/o fragmento de unión a tau del mismo contenido en el mismo y, opcionalmente, un inserto de paquete. El vial puede estar formado a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico, y puede estar sellado con un tapón que puede ser perforado por una jeringa. Por ejemplo, el vial puede ser un vial de vidrio formal tipo I (por ejemplo vial de 20 cm³ para una cierta dosis fija o vial de 50 cm³ para otra dosis fija), con tapón laminado de fluororesina DAIKYO GREY, y tapa de aluminio de apertura rápida de 20 mm. El artículo de fabricación también puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas y jeringas, y similares. En un aspecto, el artículo de fabricación comprende dos viales, en los cuales un primer vial contiene una dosis fija dada del anticuerpo humanizado y/o fragmento de unión a tau del mismo, y el segundo vial contiene una dosis fija diferente del anticuerpo humanizado y/o fragmento de unión a tau del mismo.

Los anticuerpos se pueden utilizar para generar anticuerpos antiidiotipo. (Ver, por ejemplo, Greenspan & Bona, FASEB J. 7(5):437-444, 1989; y Nissinoff, J. Immunol. 147:2429-2438, 1991). Dichos anticuerpos antiidiotipo se pueden utilizar en estudios de farmacocinética, farmacodinámica, biodistribución así como en estudios de respuestas de anticuerpo humano-antihumano (HAHA) clínicas en individuos tratados con los anticuerpos. Por ejemplo, los anticuerpos antiidiotípicos ligan específicamente la región variable de anticuerpos DC8E8 humanizados y por lo tanto se pueden utilizar para detectar anticuerpos DC8E8 humanizados en estudios farmacocinéticos y ayudar a cuantificar las respuestas anticuerpo humano-antihumano (HAHA) en los individuos tratados.

Las siguientes abreviaturas se aplican a los ejemplos proporcionados a continuación.

Expi293	células de riñón embrionario de humano (HEK293 de alta densidad/libres de suero)
A	adenina
pb	pares de bases
°C	centígrado
C	citocina
MEM	medio esencial mínimo
ADN	ácido desoxirribonucleico
ELISA	prueba con inmunoabsorbente ligado a enzima
CE50	concentración de anticuerpo que proporciona la mitad de la respuesta máxima
CE80	concentración de anticuerpo que proporciona 80% de la respuesta máxima
ECD	dominio extracelular
g	gramos
G	guanina
HRP	peroxidasa de rábano
IgG	inmunoglobulina-G
K	G o T (convención de la IUPAC)
min	minuto
M	A o C (convención de la IUPAC)
nm	nanómetro
DO	densidad óptica
PBS	solución salina amortiguada con fosfato
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
R	A o G (convención de la IUPAC)
ARN	ácido ribonucleico
TA	temperatura ambiente
s	segundo
S	C o G (convención de la IUPAC)
T	timina

TB	solución salina amortiguada con Tris
UV	ultravioleta
V	A o C o G (convención de la IUPAC)
VH	región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina
VK	región variable de la cadena ligera kappa de inmunoglobulina
W	A o T (convención de la IUPAC)
Y	C o T (convención de la IUPAC)

Ejemplos

Ejemplo 1: generación de una versión quimérica del anticuerpo DC8E8

El ARN total se aísla a partir de células de hibridoma de DC8E8 utilizando el protocolo RNeasy Mini para aislamiento de ARN total (Qiagen). El ARN de DC8E8 (3 µg) se somete a transcripción inversa para producir ADNc de DC8E8 utilizando el kit de síntesis de ADNc de 1era cadena de GE Life Sciences siguiendo el protocolo del fabricante. El ADNc de DC8E8 se amplifica mediante PCR en 3 reacciones separadas como se describe en la sección 8.3. El ADNc de la región variable de la cadena pesada (VH) de inmunoglobulina se amplifica mediante PCR con los cebadores de la cadena pesada M13-MHV6 más MHCmix y los cebadores de PCR de la cadena ligera kappa M13-MKV5 más MKC utilizando la mezcla maestra para PCR de Alta Fidelidad Phusion (Thermo Scientific). El resultado de cada reacción de PCR es un producto de amplificación individual que se purifica utilizando el kit de purificación de PCR QIAquick y se somete a secuenciación en ambas direcciones utilizando los cebadores M13-directo (TGTAACGACGCGCCAGT (SEC ID N°: 158)) y M13-inverso (CAGGAAACAGCTATGACC (SEC ID N°: 159)).

MHV6	<i>TGTAACGACGCGCCAGTATGGCTGTCCTAGGGCTACTCTTCTGC (SEC ID N°: 160)</i>
MHCG1	<i>CAGGAAACAGCTATGACCCAGTGGATAGACAGATGGGGG (SEC ID N°: 161)</i>
MHCG2a	<i>CAGGAAACAGCTATGACCCAGTGGATAGACCGATGGGGC (SEC ID N°: 162)</i>
MHCG2b	<i>CAGGAAACAGCTATGACCCAGTGGATAGACTGATGGGGG (SEC ID N°: 163)</i>
MHCG3	<i>CAGGAAACAGCTATGACCCAAGGGATAGACAGATGGGGC (SEC ID N°: 164)</i>

MHV indica los cebadores que se hibridan hasta las secuencias líder de los genes de la región variable de la cadena pesada de ratón, MHCG indica los cebadores que se hibridan hasta los genes de la región constante de ratón. La secuencia en letras cursivas indica el cebador de secuenciación M13 directo o el cebador de secuenciación M13 inverso.

Nombre	Secuencia (5' → 3')
MKV5	<i>TGTAACGACGCGCCAGTATGGATTTTCAGGTGCAGATTATCAGCTTC (SEC ID N°: 165)</i>
MKC	<i>CAGGAAACAGCTATGACCACTGGATGGTGGGAAGATGG (SEC ID N°: 166)</i>

MKV indica el cebador que se hibrida hasta las secuencias líder de los genes de la región variable de la cadena ligera kappa de ratón; MKC indica el cebador que se hibrida hasta el gen de la región constante kappa de ratón. La sección a color indica el cebador de secuenciación M13 directo o el cebador de secuenciación M13 Inverso. La secuencia de consenso de DC8E8 VK PCR se designa DC8E8 VK (figura 3) y la secuencia de ADN de consenso de VH se designa DC8E8 VH (figura 4). El análisis de la estirpe germinal de las secuencias muestra que la cadena ligera Kappa es un VK8 de murido, sin ninguna mutación somática (figura 5). La cadena pesada es un VH1 de murido, y muestra un número de mutaciones somáticas tanto en las CDR como en las estructuras base (figura 6). La aparición de dos residuos prolina en la estructura base 1 se considera que es significativa. Dichos residuos pueden tener un papel estructural fuera de los residuos de 4Å de proximidad.

La construcción de vectores de expresión quiméricos implica la clonación rutinaria de las regiones variables amplificadas dentro de vectores IgG/kappa (etiquetados en la presente memoria como pHuG1, pHuG4 y pHuK, cuya variedad está comercialmente disponible). Se seleccionan y se secuencian los clones que generan las construcciones correctas.

Las células Expi293 en suspensión (Invitrogen) que se cultivan en medio para transfección Expi293 y antibióticos se cotransfectan con DC8E8 VH.pHuG1 y DC8E8 VK.pHuK o DC8E8 VH.pHuG4 y DC8E8 VK.pHuK (50 µg de ADN cada una) utilizando el reactivo ExpiFectamine 293. Las células se cultivan en 100 ml de medio de crecimiento durante 10 días. Se mide la presencia de γ1k y γ4k (anticuerpos DC8E8 quiméricos) en el medio acondicionado utilizando métodos ELISA rutinarios.

Se mide la actividad de unión a proteína tau de cada anticuerpo quimérico mediante ELISA de unión y se compara con la del anticuerpo DC8E8 original de ratón. Se reviste cada pocillo de una placa MaxiSorp de 96 pocillos (Nunc) con alícuotas de 50 µl de 330 ng/ml de Tau 151-391/4R en PBS y se incuba durante toda la noche a 4°C. Los pocillos se lavan 3x con PBS-T (Tween20 al 0.1%). Se bloquea una placa nueva con 250 µl de PBS/BSA al

0.2%/Tween20 al 0.05% por pocillo y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavan 3x con PBS-T (Tween20 al 0.1%). Se agregan 240 µl del anticuerpo (diluido en PBS/BSA al 0.2%/Tween20 al 0.05% de ser necesario) a los pocillos en la columna 1; 120 µl de solución amortiguadora (PBS/BSA al 0.2%/Tween20 al 0.05%) en los otros pocillos. Se transfieren 120 µl desde la columna 1 hasta los pocillos vecinos en la columna 2. El procedimiento se continúa hasta la columna 12 con una serie de diluciones de 2 veces de las muestras experimentales. Se transfieren 100 µl por pocillo desde la placa de dilución hasta la placa experimental. Las placas se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavan 3 x con PBS-T. El conjugado de peroxidasa con anti-Fc de humano, de cabra se diluye 10,000 veces (o antirratón en una dilución de 10,000 veces) en PBS/BSA al 0.2%/Tween20 al 0.05% y se agregan 100 µl a cada pocillo. Las placas se incuban 1 hora a temperatura ambiente y se repite la etapa de lavado. Se agregan 150 µl de sustrato (K-Azul) por pocillo y se incuban durante 150 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene agregando 50 µl de solución RED STOP a cada pocillo. La densidad óptica se lee a 650 nm. Ambos anticuerpos quiméricos se unen a Tau 151-391/4R con valores CE_{50} comparables, comparables con el anticuerpo DC8E8 de murino (figura 7). La secuencia se utiliza para diseñar la versión humanizada del anticuerpo DC8E8.

Ejemplo 2: variantes humanizadas de DC8E8 de ratón

Se selecciona la secuencia de inmunoglobulina M65092 como el candidato donador de humano para la estructura base de la cadena pesada humanizada (FW) debido a su identidad de secuencia y similitud más alta para la región de la cadena pesada variable (VH) de DC8E8. La alineación de secuencia de estas dos regiones variables se puede encontrar en la figura 8. La siguiente etapa es injertar las CDR1, 2, y 3 provenientes de DC8E8 VH dentro del aceptor FW de M65092. Los residuos humanos en las posiciones de Kabat 9, 21, 27, 28, 30, 38, 48, 67, 68, 70 y 95 no están conservados en la región de la cadena pesada variable de tipo salvaje (RHA) de M65092. Debido a su posición (dentro de 4Å de una CDR de Kabat utilizando el programa Discovery Studio (Accelrys), excepto por Pro en las posiciones 9 y 21) estos residuos se analizan respecto a su importancia en la unión a tau. Esta etapa es uno de los procedimientos más impredecibles en la humanización de anticuerpos monoclonales, y necesita la identificación de residuos de estructura base críticos provenientes del anticuerpo progenitor que necesitan ser retenidos con el fin de retener de manera sustancial las propiedades de unión del anticuerpo progenitor mientras que al mismo tiempo se reduce al mínimo la inmunogenicidad potencial del anticuerpo humanizado resultante. Cada uno de estos residuos no conservados se retromuta hasta el residuo equivalente de DC8E8 de ratón, lo que da como resultado las diversas regiones de la cadena pesada variable recombinantes RHA hasta RHM. (Figura 8).

Con el fin de humanizar la cadena ligera se identifica una cadena (ligera) kappa de humano en un procedimiento similar al de la cadena ligera. El análisis inicial encontró varios candidatos donadores potenciales, pero todos estos demostraron ser VK4 de Humano, los cuales muestran una expresión pobre. Al extender el análisis para que incluya CDR1 con un residuo menos da como resultado un solo candidato, X72449, el cual muestra un grado más alto de homología de secuencia para el anticuerpo de murino que los candidatos VK4. La secuencia de la cadena ligera kappa variable (VK) de DC8E8 se alinea con la cadena ligera kappa variable de X72449. Figura 9. RKA muestra la cadena ligera variable recombinante que presenta las CDR de DC8E8 injertadas sobre la estructura base de X72449. En una variante alternativa, RKB, se injertan las CDR de DC8E8 sobre la estructura base de X72449 y el residuo 5 de Kabat se retromuta hasta el residuo de ratón de la cadena ligera de DC8E8 correspondiente.

Los genes para RHA hasta RHM, RKA, y RKB se sintetizan mediante GenScript y/o mutagénesis mediante PCR. Los genes se optimizan respecto a codón mediante mutagénesis silenciosa para utilizar codones utilizados de manera preferencial por células humanas, utilizando algoritmos de *software* propiedad de GenScript. Después se inserta cada uno de los genes RHA hasta RHM dentro de vectores de expresión de IgG1 e IgG4 de humano, utilizando métodos típicamente llevados a cabo en la técnica. Los genes RKA y RKB se insertan dentro de un vector de expresión de la cadena ligera K en la misma manera. Son bien conocidos los ejemplos múltiples de dichos vectores de expresión y están disponibles comercialmente para el experto en la materia. Los clones se someten a secuenciación y se prepara ADN de plásmido de expresión utilizando los Kits Miniprep/Maxiprep de plásmido QIAGEN. Las preparaciones de plásmido de expresión que codifican todas las secuencias VH y VK humanizadas y quiméricas diferentes se utilizan para transfectar células Expi293 utilizando el kit de sistema de expresión Expi293 de Invitrogen, se cultivan durante 10 días en medio libre de suero, tras lo cual se recolecta el medio acondicionado que contiene cada anticuerpo secretado se cultiva. Cuando se desea, se miden las concentraciones de anticuerpos IgG1k e IgG4k en el medio acondicionado de Expi293 mediante ELISA utilizando métodos rutinarios de cuantificación de anticuerpo.

Ejemplo 3: propiedades de las versiones humanizadas de DC8E8

Unión a la proteína Tau mediante anticuerpos de DC8E8

Se mide la actividad de unión a la proteína Tau (151-139/4R) mediante ELISA de Unión, como se describió en el ejemplo 5. Los datos mostrados en la figura 10 muestran la potencia de unión de las versiones iniciales del DC8E8 humanizado. Si bien todas las versiones se unen a la proteína Tau, de este conjunto inicial, aquellos anticuerpos que contienen la versión RHB de la cadena pesada parecen unirse de mejor manera. Esta versión de la cadena

pesada contiene retromutaciones hasta los residuos de múrido en todas las posiciones de Kabat 9, 21, 27, 28, 30, 38, 48, 67, 68, 70 y 95, lo que indica que uno o más de estos residuos es importante para retener la actividad de unión de anticuerpo completa.

Se sintetizan versiones adicionales de la cadena pesada humanizada, cada una con una retromutación individual, y se analizan respecto a unión mediante ELISA. Los resultados para las versiones de IgG4 se muestran y se resumen en las figuras 11, 12, y 13. Las versiones del anticuerpo que presentan RHB, RHD y RHE son mejores de manera consistente, con cualquiera de las cadenas ligeras humanizadas (RKA y RKB) o por la cadena ligera quimérica (cDC8E8). Debido a que las versiones RHD y RHE contienen solamente una mutación de regreso de múrido individual, en oposición a las 11 retromutaciones de múrido en la versión RHB, estas dos versiones se seleccionan como posibles candidatos de anticuerpos potenciales, en conjunción con la versión de la cadena ligera RKA (sin mutaciones de regreso de múrido). Resulta sorprendente que estas retromutaciones hubieran sido suficientes para restaurar la afinidad de unión a los anticuerpos humanizados. Combinar las mutaciones RHD y RHE (versión RHM) no da como resultado una mejora marcada en las propiedades de unión a tau patológica, con relación a cada mutación individual.

A partir de los resultados descritos anteriormente, se genera una versión de la cadena pesada (RHM) que contiene ambas retromutaciones de múrido presentes en RHD y RHE mediante mutagénesis dirigida a sitio. La figura 14 muestra la unión a proteína Tau 151-391/4R de las versiones RHM del anticuerpo DC8E8 humanizado, e indica que la afinidad para la proteína no es mejor que el candidato de anticuerpo potencial, AX004 (RHD/RKA).

Termoestabilidad de los anticuerpos candidatos humanizados a altas temperaturas

El objetivo de este experimento es comparar la termoestabilidad de los anticuerpos humanizados. Cuando se someten a temperaturas más altas, que varían desde 30° hasta 85°C durante 10 minutos, se enfrían hasta 4°C y se utilizan en una prueba de ELISA de unión en la concentración CE80 de cada candidato. Todos los anticuerpos analizados parecen ser igualmente estables (figura 15), todos devienen inactivos solamente a 70°C, pero sin ningún efecto adverso sobre las propiedades de unión a tau antes de esto.

Determinación de T_m de los anticuerpos candidatos humanizados

Con el fin de determinar la temperatura de fusión de los anticuerpos potenciales AX004 (DA), AX005 (EA), AX016 (DB) y AX017 (DE), los anticuerpos humanizados, quiméricos y de ratón se purifican en una cromatografía por afinidad de 2 etapas y sistema de filtración en gel (como se describió en el ejemplo 4) y se analizan en un desplazamiento térmico. Esta prueba de desplazamiento térmico es una prueba de unión en microplaca para monitorizar las curvas de fusión térmica. El método utiliza un colorante sensible SYPRO Orange, cuyas propiedades de unión a proteína se incrementan con la desnaturalización de la proteína. Por lo tanto, después de la desnaturalización inducida por calor de la proteína analizada la unión del colorante se incrementa y alcanza el máximo cuando la proteína está completamente desnaturalizada/desplegada. Por lo tanto la intensidad de la fluorescencia trazada como una función de la temperatura genera una curva sigmoide típica, en la que el punto de inflexión (intensidad semi-máxima) corresponde a la temperatura de fusión (T_m) de la proteína. Las muestras se incuban con un colorante fluorescente (Naranja Sypro) durante 71 ciclos con incremento de 1°C por ciclo en un termociclador de qPCR. La T_m para el anticuerpo quimérico y los cuatro anticuerpos humanizados se indican en la figura 16 y confirman los resultados obtenidos en la prueba de termoestabilidad: todos los anticuerpos candidatos presentan T_ms muy similares (69-70°C) y son similares a los del anticuerpo quimérico (70°C) pero ligeramente menores que la del anticuerpo de ratón (73°C).

Afinidad de los anticuerpos candidatos humanizados

La determinación de la afinidad de anticuerpo se lleva a cabo mediante análisis SPR utilizando un aparato Biacore T200. Se inmoviliza de manera covalente anti-IgG de humano (GE Healthcare, n° de catálogo BR-1008-39) o anti-IgG de múrido (GE Healthcare, n° de catálogo BR-1008-38) en un chip CM5 (n° de catálogo BR-1005-30) hasta el punto de saturación y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los anticuerpos DC8E8 de ratón, DC8E8 quimérico, AX004, AX005, AX016 y AX017 se diluyen en en solución amortiguadora de HBS-EP [HEPES 0.01 M pH 7.4, NaCl 0.15 M, 3 mM de EDTA, 0.005% v/v de agente tensioactivo P20, GE Healthcare] y se inmovilizan mediante unión por afinidad hasta un nivel de entre 144 y 177 RU. Se diluye tau 151-391/4R monomérica recombinante (en PBS saturado con Argón) en HBS-EP, en concentraciones que varían desde 20 nM hasta 0.312 nM en diluciones por duplicado y después se inyecta a una velocidad de flujo de 100 µl/min. El tiempo de asociación se ajusta a 150 sec y el tiempo de disociación a 300 sec. Las concentraciones de Tau se seleccionan de manera empírica con el fin de obtener una curvatura durante la fase de asociación. La cinética de la unión/disociación se analiza inicialmente de acuerdo con el modelo de interacción 1:1 utilizando el paquete de *software* de evaluación 2.0 de BIAcore T200.

Los sensogramas se muestran en las figuras 17-22. Desafortunadamente, debido a la naturaleza bifásica de la fase de disociación, y algunas evidencias de unión extra durante la fase de asociación, no es posible analizar la cinética. Los datos mostrados se obtienen utilizando un análisis de estado estable. Tanto DC8E8 de múrido como

quimérico muestran una afinidad aproximadamente 10nM. Los anticuerpos humanizados potenciales muestran afinidades similares, que varían desde 9nM (RHD/RKB) hasta aproximadamente 16nM (RHE/RKA), resumidas en la figura 23. Estos resultados sugieren que la humanización ha retenido de manera exitosa la actividad de unión dentro de los parámetros deseados.

Agregación de anticuerpos candidatos humanizados

La agregación se considera un serio problema en el desarrollo de fármacos, debido a que la agregación puede reducir el rendimiento durante la producción, limitar la vida útil y dar como resultado una potencia reducida en pacientes debido a la inmunogenicidad incrementada. Las muestras de anticuerpos inyectan a 0.4 ml/min en una columna de exclusión por tamaño en un sistema de HPLC y se analizan mediante dispersión de luz de ángulos múltiples para determinar las masas molares absolutas y revisar respecto a la agregación (ver figuras 24A, 24B, 24C, y 24D). Ninguna de las variantes muestra signos de agregación con un peso molecular promedio que varía desde 160-169.8 kDa, el cual es el intervalo esperado para un monómero de IgG en esta configuración de análisis. Todas las muestras se monodispersan ($M_w/M_n < 1.05$). Las recuperaciones de masa están entre 99.6-99.9% (masa calculada con respecto a masa inyectada), lo que indica una buena recuperación de proteína y que las muestras no parecen adherirse a la columna o contienen agregados insolubles, que serían retenidos por la columna de guardia. En general, los datos sugieren que no existen preocupaciones de agregación en ninguna de las muestras de anticuerpo anti-DC8E8 analizadas.

Solubilidad de los anticuerpos candidatos humanizados

Los anticuerpos candidatos purificados se concentran utilizando concentradores de absorción de solvente (MWCO 7500 kDa) y la concentración se mide a intervalos temporizados. Todas las muestras se concentran hasta entre 35 y 41 mg/ml sin precipitación aparente, y se analizan en ELISA de unión que muestra que ninguno ha perdido potencia de unión para el péptido de Tau (figuras 25 y 26). Los datos sugieren que los anticuerpos no son propensos a precipitación en concentraciones de hasta por lo menos 35 mg/ml.

Análisis de estrés por congelación/descongelación de los anticuerpos candidatos

Las muestras de los anticuerpos candidatos purificados se someten a 10 ciclos de 15 minutos a -80°C seguidos por descongelación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las muestras después se analizan mediante SEC-MALS para analizar respecto a agregación (figura 27). Los datos sugieren que la congelación/descongelación no induce agregación para los cuatro anticuerpos analizados. En general, los datos sugieren que no existen preocupaciones de agregación en ninguna de las muestras de anticuerpo anti-DC8E8 analizadas.

Análisis de estrés inducido por calor de los anticuerpos candidatos

Las muestras de los anticuerpos candidatos purificados se exponen a calor a) a temperatura ambiente, b) 37°C y c) 50°C durante 20 días. Las muestras después se analizan mediante SEC-MALS para analizar respecto a agregación (figura 28). En general, los datos sugieren que no existen preocupaciones de agregación en ninguna de las muestras de anticuerpo anti-DC8E8 analizadas.

Ejemplo 4: preparación de la isoforma de tau de longitud completa recombinante 2N4R y tau 151-391/4R desestructurada

Se generan proteínas tau recombinantes a partir del clon $\tau 40$ (Goedert, 1989), el cual se subclona dentro del plásmido de expresión pET-17b (Novagen) y se expresa en bacterias. El péptido tau 151-391/4R desestructurada y todos los péptidos tau se enumeran de acuerdo con la isoforma de tau de humano más larga 2N4R, la cual es de 441 aminoácidos de longitud y por lo tanto también se denomina tau441 (D'Souza, 2005). La producción de proteínas tau implica las siguientes etapas: a) expresión de tau en bacterias; b) purificación de tau mediante cromatografía de intercambio iónico; c) purificación de tau mediante filtración en gel; d) concentración y almacenamiento de tau aislado;

- a) Expresión bacteriana de tau de longitud completa de humano 2N4R y tau151-391/4R desestructurada: los plásmidos de expresión se transforman dentro de la cepa de producción de *Escherichia coli* BL21(DE3). Las células bacterianas que contienen el plásmido de expresión apropiado se cultivan y se inducen como se describe en "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" por Sambrook y Russell (2001). Se cultiva una colonia individual de bacterias BL21(DE3), transformadas con el plásmido pET-17b que impulsa la expresión de una proteína tau o su fragmento, a 37°C en 500 ml de medio de caldo de cultivo Luria con 100 $\mu\text{g/ml}$ de ampicilina a 300 rpm e inducido por la adición de isopropil- β -D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) hasta una concentración final de 0.4 mM. Después de incubación adicional a 37°C durante 3 horas, las bacterias se recolectan mediante centrifugación a 3,000xg durante 15 min a 4°C .
- b) Las purificaciones por cromatografía de intercambio catiónico de las proteínas tau básica y neutra (isoformas de tau de longitud completa y tau 151-391/4R) se realizan esencialmente como se describió

previamente (Krajciova et al., 2008). Después de la expresión, los sedimentos bacterianos se resuspenden en 10 ml de solución amortiguadora para lisis (50 mM de ácido 1,4-piperazindietansulfónico (PIPES) pH 6.9, 50 mM de cloruro de sodio (NaCl), 1 mM de ácido etilendiamintetra-acético (EDTA), 5 mM de ditiotreitól (DTT), 0.1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), 5% (v/v) de glicerol), se congelan rápidamente en nitrógeno líquido, y se almacenan a -80°C hasta que se utilizan para la purificación de proteínas tau. Para la purificación de proteína tau, las suspensiones bacterianas congeladas se descongelan rápidamente y se colocan en hielo. Las paredes celulares bacterianas se rompen mediante tratamiento con energía sónica en hielo utilizando un aparato Sonopuls HD 2200, con punta TT-13 (Bandelin, Alemania) configurado a un ciclo de trabajo del 50%, 50 W de potencia de salida, 6 veces durante 30 segundos con pausas de 30 segundos. Los lisados se aclaran mediante centrifugación (21,000xg durante 15 min a 4°C) y los sobrenadantes se filtran a través de un filtro de membrana de 0.45 µm. La purificación a gran escala de las proteínas tau recombinantes se realiza a 6°C utilizando una estación de trabajo ÄKTA-FPLC (Amersham Biosciences, Suecia). Los lisados filtrados se cargan a una velocidad de flujo de 3 ml/min en una columna HiTr ap SP HP de 5 ml (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) equilibrada con la solución amortiguadora para lisis, y se lavan extensivamente con 60 ml de la solución amortiguadora para lisis hasta que la línea basal a 280 nm deviene estable. Las proteínas tau unidas se eluyen mediante un gradiente (0-30% dentro de 15 ml) de solución amortiguadora B (solución amortiguadora para lisis suplementada con NaCl 1 M). Se recolectan fracciones de 1 ml individuales y se analizan mediante electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida (SDS-PAGE). Para eliminar los ácidos nucleicos, que se copurifican con proteínas tau cargadas de manera positiva, las fracciones que contienen proteína tau se combinan y se purifican mediante una etapa de cromatografía de intercambio catiónico, utilizando una columna HiTrap SP HP de 5 ml (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) con un gradiente menos pronunciado de solución amortiguadora B (0-30% en 45 ml).

- c) En la etapa final de purificación por filtración en gel (el mismo para todas las proteínas tau), las fracciones de proteína tau combinadas obtenidas mediante cromatografía de intercambio iónico, se inyectan en una columna para filtración en gel (columna de grado prep Superdex 200 HiLoad 26/60, GE Healthcare) a 3 ml/min en cualquiera de solución amortiguadora para lisis con PIPES o histidina para proteínas tau básicas/neutras o ácidas, respectivamente, suplementada con 100 mM de NaCl. Las proteínas tau eluidas se combinan.
- d) Para la concentración de proteína tau después de la purificación por filtración en gel, las fracciones combinadas se diluyen con 1.5 volúmenes de glicerol al 2.5%, y se cargan nuevamente en una columna HiTrap SP HP (proteínas tau básicas y neutras) o en una columna HiTrap Q HP (proteínas tau ácidas). La proteína tau recombinante concentrada después se eluye a partir de la columna con un gradiente por etapas de NaCl 1 M. Por último, la solución amortiguadora se intercambia a solución salina amortiguada con fosfato (PBS, 8.09 mM de fosfato disódico (Na₂HPO₄), 1.47 mM de dihidrogenofosfato de potasio (KH₂PO₄), 136.89 mM de NaCl, 2.7 mM de cloruro de potasio (KCl)) saturado con argón, utilizando una columna de desalinización HiTrap de 5 ml (GE Healthcare). La cuantificación de proteína de las muestras purificadas se realiza utilizando kits de cuantificación de ácido bicinonínico (BCA) (Pierce, USA), con seroalbúmina de bovino (BSA) como un patrón. Las proteínas tau se transfieren mediante alícuota a alícuotas de trabajo, se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido, y se almacenan a -70°C.

Ejemplo 5: propiedades de DC8E8 quimérico

a/ DC8E8 quimérico muestra una afinidad más alta para tau 151-391/4R desestructurada que para tau de longitud completa 2N4R

La capacidad discriminatoria de DC8E8 quimérico entre la inmunorreactividad con tau patológico y tau fisiológico se determina mediante ELISA y mediante resonancia de plasmón de superficie (SPR).

Para los experimentos de ELISA y SPR, se purifica DC8E8 de ratón a partir de sobrenadante de hibridoma libre de suero en una columna de afinidad con proteína G, de la siguiente manera. El sobrenadante de hibridoma se ajusta hasta pH 7.5 agregando 0.2 volúmenes de PBS y revisando con tira de papel de pH (de ser necesario, el pH se ajusta adicionalmente agregando NaOH 4 M), la solución se preaclara mediante centrifugación (20,000xg, 4°C, 10 minutos), se filtra a través de un filtro de membrana de 0.45 µm, y se carga en una columna de proteína G-sefarosa de 5 ml (a una velocidad de flujo de 1 - 0.5 ml/min). DC8E8 se eluye a partir de la columna con glicina-HCl 0.1 M, pH 2.7. Las fracciones eluidas se neutralizan inmediatamente con Tris-HCl 1 M pH 9.0. Las fracciones combinadas se dializan contra PBS, se concentran mediante ultrafiltración, y se almacenan a -70°C. La concentración del anticuerpo se determina midiendo la absorbancia a 280 nm, utilizando la fórmula $c(\text{mg/ml}) = A_{280\text{nm}}/1.43$.

El DC8E8 quimérico se expresa en células Expi293 y se purifica a partir de medio acondicionado libre de suero mediante cromatografía por afinidad y cromatografía por exclusión de tamaño como se describió anteriormente para DC8E8 de ratón con unas cuantas modificaciones. El medio de cultivo celular se ajusta hasta pH 7.5, se preaclara mediante centrifugación, se filtra a través de un filtro de membrana de 0.45 µm, y se carga en una columna de proteína A HiTrap MabSelect SuRe de 1 ml, utilizando PBS de Dubelcco como unión y solución

amortiguadora para lavado. El mAb DC8E8 quimérico se eluye a partir de la columna con citrato de sodio 0.1 M pH 2.5 suplementado con 150 mM de NaCl. Las fracciones eluidas se neutralizan inmediatamente con Tris-HCl 1 M pH 9.0. Las fracciones combinadas se pulen mediante cromatografía por exclusión de tamaño en la columna pg Superdex 200 HiLoad 16/600, PBS de Dubelcco como solución amortiguadora de funcionamiento. La concentración del anticuerpo se determina midiendo la absorbancia a 280 nm, utilizando la fórmula $c(\text{mg/ml}) = A_{280\text{nm}}/1.37$.

Para las pruebas de ELISA directa, se inmovilizan tau151-391/4R desestructurada o tau de longitud completa 2N4R en placas para ELISA (Nunc, MediSorp) a 5 µg/ml en PBS, 50 µl/pocillo, y se incuban durante toda la noche a 37°C. Después de bloquear con PBS-Tween 20 al 0.05% (1 hora a 20-25°C) para reducir la unión no específica, las placas se incuban con 50 µl/pocillo de diluciones del anticuerpo en serie de tres veces (intervalo de concentración de 10,000 ng/ml - 0.17 ng/ml) en la solución amortiguadora para bloqueo (PBS, Tween 20 al 0.05%) durante 1 hora a 37°C. Después de la incubación y el lavado, se diluye anticuerpo secundario (anti-Ig de humano, Pierce, ThermoScientific) conjugado con peroxidasa 1:4000 en solución amortiguadora de PBS-Tween y se aplica a los pocillos (50 µl/pocillo) durante 1 hora a 37°C. Después de lavar, la reacción se desarrolla durante 20 min con solución de azul colorburst (50 µl/pocillo) como un sustrato de peroxidasa y se detiene con 50 µl de H₂SO₄ 2 M. La absorbancia se mide a 450 nm utilizando un lector Multiscan MCC/340 ELISA (Labsystems). Las lecturas con un valor de absorbancia de por lo menos el doble del valor de los controles negativos (PBS) se consideran positivas.

El análisis muestra que el anticuerpo DC8E8 quimérico es capaz de discriminar entre tau 151-391/4R desestructurada y tau 2N4R fisiológica (figura 29A). DC8E8 quimérico reconoce la proteína tau 2N4R fisiológica en un grado mucho menor que el grado en el que reconoce la proteína tau 151-391/4R patológica/desestructurada. De manera importante, la inmunorreactividad de DC8E8 quimérico es comparable con la inmunorreactividad de DC8E8 de ratón (figura 29B). Tanto DC8E8 quimérico como de ratón se unen a las proteínas tau analizadas (tau patológica y fisiológica tau) con valores CE₅₀ similares como se indica en la figura 29C. En conjunto, estos descubrimientos sugieren que las propiedades de unión de DC8E8 quimérico son comparables con las propiedades de unión de DC8E8 original de ratón.

Se utiliza resonancia de plasmón de superficie (SPR) para la detección y cuantificación de la unión a proteína y para la determinación de los parámetros termodinámicos de los complejos de proteína (por ejemplo, complejos de anticuerpo-antígeno) monitorizando directamente el evento de unión en tiempo real. Esta tecnología se utiliza de manera rutinaria para caracterizar anticuerpos tanto de diagnóstico como terapéuticos (ver por ejemplo, Karlsson y Larsson, Affinity Measurement Using Surface Plasmon Resonance, in Methods in Molecular Biology, Vol. 248: Antibody Engineering: Methods and Protocols. Editado por: B. K. C. Lo © Humana Press Inc., Totowa, NJ, (2008)).

Se utiliza un instrumento BIACORE3000 con un chip detector CM5 (Biacore AB, Uppsala) para las pruebas de SPR. Se obtienen reactivos acoplados a amina (EDC, NHS, etanolamina pH 8.5), detergente P20, y 10 mM de acetato de sodio pH 5.0 a partir de Biacore AB. Estos experimentos se realizan a 25°C en PBS pH 7.4 con 0.005% de P20 (PBS-P) como la solución amortiguadora de funcionamiento. Para DC8E8 quimérico, se acopla el anticuerpo policlonal anti-Fc de humano, de cabra (SIGMA, n° de catálogo I2136) a pH 5.0 mediante aminas primarias de manera simultánea en dos celdas de flujo hasta 5,000 RU (unidades de respuesta), una de las cuales se utiliza para medición de referencia. Para DC8E8 de ratón, la celda de flujo analítica se reviste con anticuerpo antirratón policlonal (No. Z 0420; DakoCytomation, Glostrup, Dinamarca).

En cada ciclo de análisis, se capturan por separado DC8E8 quimérico y DC8E8 de ratón en la celda de flujo analítica para alcanzar un nivel de inmovilización de 200-250 RU. Para las determinaciones de la constante de unión por asociación en equilibrio (K_A) así como también para la determinación de las constantes de velocidad cinética (k_{ASOC} y k_{DISOC}), se inyectan diluciones en serie de dos veces de cualquiera de tau151-391/4R y tau 2N4R fisiológica (contra la cual se analiza la afinidad de DC8E8), o PBS-P como un control, a una velocidad de flujo de 100 µl/min por encima del chip detector. Los datos de unión cinética son referenciados por duplicado como se describe en Myszk (1999) y se ajustan mediante el *software* de evaluación 4.1 BIA (Biacore AB) por separado para obtener la constante de velocidad de disociación y la constante de velocidad de asociación. La constante de asociación en equilibrio K_A se obtiene como una relación de las constantes de velocidad de asociación y disociación.

Con el fin de cuantificar la afinidad de DC8E8 quimérico para las proteínas tau analizadas, se determinan las constantes de unión por asociación en equilibrio (K_A) para la unión de DC8E8 a la isoforma de la proteína tau de cuatro repeticiones, fisiológica 2N4R así como también para tau 151-391/4R desestructurada, patológica. Ambas proteínas tau utilizadas para SPR se preparan como se describió en el ejemplo 4. El anticuerpo DC8E8 quimérico discrimina entre la proteína tau151-391/4R desestructurada y la proteína tau fisiológica 2N4R (figura 30). El grado de potencia discriminatoria de DC8E8 quimérico es incluso ligeramente más alto que el del anticuerpo DC8E8 original de ratón. Estos resultados confirman: (1) la especificidad de DC8E8 humanizado para la forma desestructurada de tau, y (2) la selectividad de DC8E8 para tau desestructurada (es decir, tau patológica) con respecto a tau de longitud completa (es decir, tau normal o fisiológica).

b/ DC8E8 quimérico se une a péptidos de tau cada uno portando uno de los cuatro epítomos de DC8E8 en las regiones de repetición del dominio de unión a microtúbulo de la proteína tau

Los resultados previos muestran que DC8E8 de ratón presenta cuatro sitios o epítomos de unión (267-273, 298-304, 329-335 y 361-367) en tau de humano, cada uno de los cuales se ubica por separado dentro de una de las repeticiones en el dominio de unión a microtúbulo de tau (documento WO/2013/041962, Kontseikova et al., 2014). Con el objetivo de analizar la capacidad de DC8E8 quimérico de unirse a cualquiera de los cuatro epítomos, los péptidos de tau 256-285, 282-311, 314-342, 352-380 son sintetizados por EZBiolabs (USA) con pureza mayor de 95%. Cada uno de los péptidos comprende uno de los cuatro epítomos de DC8E8 separados. La actividad de unión de DC8E8 quimérico a los péptidos de tau se mide mediante ELISA directa, como se describió en el ejemplo 5 a/. El DC8E8 quimérico se une a todos los péptidos derivados de MTBRs analizados (figura 31A), de manera similar a DC8E8 original de ratón (figura 31B). De manera importante, la inmunorreactividad más alta muestra DC8E8 quimérico y de ratón para el péptido 282-311, el cual se obtiene a partir de MTBR11 y el cual comprende el epítomo de DC8E8 dentro de la posición 298-304. La inmunorreactividad del anticuerpo quimérico para péptidos analizados adicionales (256-285, 314-342, 352-380) es incluso ligeramente más alta, que la de DC8E8 original de ratón, como indican los valores CE_{50} (figura 31C).

c/ DC8E8 quimérico inhibe la interacción tau-tau patológica

Se utiliza una prueba de fibrilación de tau *in vitro* para determinar si el anticuerpo quimérico presenta un efecto inhibidor sobre las interacciones tau-tau patológicas. La prueba está basada en una propiedad intrínseca de las proteínas tau, a saber su capacidad de experimentar un cambio conformacional después de interacción con polianiones, tales como la heparina de glicosaminoglicano sulfatado. Esta conformación alterada en una molécula de tau conduce adicionalmente a sus interacciones patológicas con otra molécula de tau, la estabilización del complejo tau-tau a través de la formación de estructuras de lámina β cruzada en las regiones de unión a microtúbulo de las moléculas tau que interactúan, y, por último, la formación de filamentos helicoidales emparejados (PHFs) tipo enfermedad de Alzheimer (Skrabana, R., Sevcik, I., Novak, M. (2006). Intrinsically disordered proteins in the neurodegenerative processes: formation of tau protein paired helical filaments and their analysis. Cell Mol Neurobiol 26, 1085-1097). La formación de las estructuras ricas en lámina beta se puede detectar mediante colorantes fluorescentes, como tioflavina T (Friedhoff P, Schneider A, Mandelkow EM, Mandelkow E. Rapid assembly of Alzheimer-like paired helical filaments from microtubule-associated protein tau monitored by fluorescence in solution. Biochemistry 37(28):10223-30 (1998)).

Para la prueba de fibrilación de tau *in vitro*, se purifican DC8E8 de ratón y quimérico utilizando los métodos descritos en el ejemplo 5. La prueba para medir el efecto de DC8E8 quimérico sobre las interacciones tau-tau patológicas se prepara en PBS (filtrada a través de un filtro de 0.2 μ m) que contiene: 10 μ M (concentración final) de tau 151-391/4R desestructurada; 10 μ M de heparina (sal sódica de heparina proveniente de mucosa intestinal de porcino, ≥ 150 IU/mg, base seca, peso molecular promedio de 6000 Da, de SIGMA); y 12.5 μ M (concentración final) de tioflavina T. Cada reacción (50 μ l de volumen final) se incuba durante 20 horas a 37°C en placas de poliestireno sólido negras selladas (384 pocillos, Greiner BioOne). La fluorescencia de tioflavina T se mide utilizando un lector de fluorescencia (Fluoroskan Ascent FL (Labsystems)), con longitud de onda de excitación de 450 nm, emisión a 510 nm, y 200 ms de tiempo de medición. Para la determinación de la actividad inhibidora de DC8E8 quimérico sobre las interacciones tau-tau patológicas, se agrega DC8E8 quimérico purificado a la mezcla de reacción a una concentración final de 10 μ M, antes de la incubación a 37°C. La cantidad de tau alterada de manera conformacional y fibrilada se mide mediante fluorescencia con tioflavina T en ausencia ("ningún anticuerpo") y en presencia del anticuerpo quimérico (figura 32). Tanto DC8E8 quimérico como DC8E8 de ratón, agregados a una concentración final 10 μ M, evitan el cambio conformacional patológico y la fibrilación de la proteína tau desestructurada. El DC8E8 quimérico reduce la cantidad de formas tau patológicas fibriladas hasta menos de 5.9%, el DC8E8 de ratón reduce la cantidad de formas tau patológicas fibriladas hasta menos de 4.7%. Los datos muestran que el anticuerpo quimérico evita el cambio conformacional patológico y la fibrilación de la proteína tau desestructurada con capacidad comparable a la del DC8E8 progenitor.

Ejemplo 6: propiedades de las versiones humanizadas de DC8E8

a/ Las versiones humanizadas de DC8E8 exhiben afinidad más alta para tau 151-391/4R desestructurada que para tau de longitud completa 2N4R

Para evaluar la capacidad discriminadora de las versiones humanizadas de DC8E8 entre la inmunorreactividad con proteínas tau patológicas y fisiológicas, se utilizan ELISA y SPR, como se describió en el ejemplo 5. Todas las variantes humanizadas de DC8E8, es decir AX004, AX005, AX016, AX017 (en ambos isotipos IgG4 e IgG1), se purifican de acuerdo con el método para la purificación de DC8E8 quimérico descrito en el ejemplo 5.

La prueba ELISA muestra que todos los anticuerpos potenciales humanizados AX004, AX005, AX016 y AX017 (tanto de isotipos IgG4 como IgG1) son capaces de reconocer tau151-391/4R patológica (figuras 33A-33D; figuras 34A-34D). De manera importante, la unión de cada variante de DC8E8 humanizado es más alta para tau 151-391/4R patológica que para tau fisiológica 2N4R. Sin embargo, los anticuerpos potenciales que contienen la versión

RHE de la cadena pesada (AX005 y AX017) parecen unirse a tau fisiológica de manera más débil que los anticuerpos potenciales AX004 y AX016 que contienen la versión RHD de la cadena pesada (figura 33F; figura 34E). Aunque AX005 y AX017 se unen a tau fisiológica de manera más débil, el grado de potencia discriminadora de los anticuerpos potenciales humanizados AX004, AX005, AX016 y AX017 es similar a la del anticuerpo de DC8E8 quimérico, como se indica mediante los valores CE_{50} . En general, las propiedades de unión de los anticuerpos humanizados analizados son comparables con las propiedades de unión del anticuerpo quimérico (y DC8E8 progenitor de ratón, figura 29).

Para los experimentos de SPR efectuados como se describió anteriormente para DC8E8 quimérico, se utilizan las variantes humanizadas del anticuerpo monoclonal DC8E8 y DC8E8 quimérico. En cada ciclo del análisis, se captura la versión humanizada purificada de DC8E8 en la celda de flujo analítica para alcanzar niveles de inmovilización de 200-250 RU. Con el fin de cuantificar la afinidad de DC8E8 humanizado para cada una de las proteínas tau analizadas, se determinan las constantes de unión por asociación en equilibrio (K_A) para los anticuerpos que se unen a la isoforma de la proteína tau de cuatro repeticiones, fisiológica 2N4R así como también a tau151-391/4R desestructurada patológica. Todas las proteínas utilizadas para SPR se preparan de acuerdo con el ejemplo 4. La afinidad de cada variante de DC8E8 humanizado es más alta para tau 151-391/4R desestructurada que para tau de longitud completa 2N4R. (Figuras 35A, 35B). Estos resultados confirman: (1) la especificidad de DC8E8 humanizado para la forma desestructurada de tau, y (2) la selectividad de DC8E8 para tau desestructurada (es decir, tau patológica) con respecto a tau de longitud completa (es decir, tau normal o fisiológica).

b/ Las versiones humanizadas de DC8E8 se unen a los péptidos de tau cada uno portando uno de los cuatro epítomos de DC8E8 en el dominio de unión a microtúbulo de tau

El objetivo de este experimento es determinar la capacidad de los anticuerpos potenciales humanizados de DC8E8 (AX004, AX005, AX016, AX017, isotipo IgG4 e isotipo IgG1), de unirse a los péptidos de tau 256-285, 282-311, 314-342, 352-380. Cada uno de estos péptidos comprende uno de los cuatro epítomos de DC8E8 separados en las repeticiones de unión a microtúbulo (MTBRs) de tau. La actividad de unión de los anticuerpos potenciales humanizados de DC8E8 a los péptidos de tau se mide mediante ELISA, como se describió en el ejemplo 5. Cada uno de los anticuerpos humanizados analizados se une a todos los péptidos derivados de MTBRs (figuras 36A-36D; figuras 37A-37D), de manera similar a DC8E8 quimérico (figura 36E). Esto es cierto para ambas versiones isotipo IgG1 e IgG4. Los anticuerpos candidatos humanizados muestran la inmunorreactividad más alta para el péptido 282-311, el cual se obtiene a partir de MTBR11 y el cual comprende el epítomo de DC8E8 dentro de las posiciones 298-304, como se indica mediante los valores de CE_{50} (figura 36F; figura 37E). Los anticuerpos potenciales que contienen la versión RHE de la cadena pesada (AX005 y AX017) se unen a los otros péptidos analizados (256-285, 314-342, 352-380) de manera más débil que los anticuerpos potenciales AX004 y AX016 que contienen la versión RHD de la cadena pesada (figura 36F; figura 37E). En general los datos sugieren que la inmunorreactividad del anticuerpo humanizado AX004 y AX016 para los péptidos analizados es similar a la del DC8E8 quimérico, como se indica mediante los valores de CE_{50} (figura 36F).

c/ Las versiones humanizadas de DC8E8 son capaces de inhibir la interacción tau-tau patológica

Con el fin de determinar el efecto de los anticuerpos candidatos humanizados (es decir, AX004, AX005, AX016, AX017, isotipo IgG4 e isotipo IgG1) sobre la fibrilación de tau y sobre la formación de agregados de tau, se efectúa una prueba de fibrilación de tau *in vitro* (como se describió en el ejemplo 5). Todos los anticuerpos potenciales humanizados de DC8E8 se purifican como se describió en el ejemplo 5. La proteína tau patológica 151-391/4R utilizada para la prueba de fibrilación se prepara de acuerdo con el ejemplo 4.

Para determinar la actividad inhibidora de los anticuerpos candidato humanizados sobre las interacciones tau-tau patológicas, se agregan los anticuerpos potenciales humanizados purificados AX004, AX005, AX016, AX017 (isotipo IgG4 e isotipo IgG1) por separado a la mezcla de reacción a una concentración final de 10 μ M, antes de la incubación a 37°C. La cantidad de tau alterada de manera conformacional y fibrilada se mide mediante fluorescencia con tioflavina T en ausencia ("ningún anticuerpo") y en presencia de los anticuerpos analizados. Los resultados muestran, que todos los anticuerpos humanizados, agregados a una concentración final de 10 μ M, evitan el cambio conformacional patológico y la fibrilación de la proteína tau desestructurada (figura 38A, 38B). El isotipo de los anticuerpos no influye en el potencial inhibidor de los anticuerpos humanizados. Los anticuerpos potenciales humanizados AX004, AX005, AX016 y AX017, tanto las versiones de isotipo IgG4 como IgG1, reducen la cantidad de formas de tau patológicas fibriladas hasta menos de 3%. Los datos sugieren que los anticuerpos humanizados evitan el cambio conformacional patológico y la fibrilación de la proteína tau desestructurada con capacidad comparable a la del DC8E8 original de ratón.

Ejemplo 7: DC8E8 quimérico y las versiones humanizadas de DC8E8 reconocen en la patología en cerebro con enfermedad de Alzheimer de humano y otras tauopatías

Se obtienen muestras de tejido cerebral de humano (en bloques de parafina) a partir del banco de cerebros de los Países Bajos. Los bloques se cortan en un micrótopo. Se utilizan secciones en parafina (8 μ m) de hipocampo-corteza entorrinal proveniente de un cerebro con enfermedad de Alzheimer (etapa VI de Braak) y FTDP17

(mutación R406W), el nucleus caudatus a partir de degeneración corticobasal y parálisis supranuclear progresiva para el estudio. Las secciones se tratan con ácido fórmico al 98% frío (+4°C) durante 1 min seguido por tratamiento térmico en la olla a presión (2100 Retriever) durante 20 min a 121°C. Las secciones de tejido se incuban en solución para bloqueo (bloqueo de sección, Aptum) durante 10 min, a temperatura ambiente y después durante toda la noche con anticuerpo DC8E8 primario de ratón (1:200), anticuerpos de humano AX004, AX005, AX016, AX017 y DC8E8 quimérico (todos 1:1000). Posteriormente, las secciones se incuban con un anticuerpo secundario biotinilado (Kit ABC Vectastain Elite, Vector Laboratories) a temperatura ambiente durante una hora y después se hace reaccionar con complejo de avidina-biotina-peroxidasa durante 60 minutos (Kit ABC Vectastain Elite, Vector Laboratories), ambos a temperatura ambiente (25°C). La inmunorreacción se visualiza con el kit de sustrato de peroxidasa (Vector VIP, Vector laboratories, Ca, USA) y se contratiñe con verde de metilo (Vector Laboratories). La evaluación de la inmunoreactividad se lleva a cabo bajo microscopía de luz a un aumento de $\times 100 - 400$. Los detalles morfológicos de las lesiones inmunopositivas para tau se definen sobre la base de la localización celular y el patrón de tinción. Se toman imágenes digitales utilizando un microscopio Olympus BX51 equipado con una cámara digital Olympus DP50 (Olympus Optical Co., Ltd., Tokio, Japón).

La tinción inmunohistoquímica de cerebros de humano de pacientes con enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y FTDP-17 revela que el anticuerpo DC8E8 quimérico muestra el mismo patrón de tinción que DC8E8 de ratón (figuras 39-46, A, B). Se compara la tinción inmunohistoquímica del anticuerpo quimérico con los anticuerpos de DC8E8 humanizados – AX004, AX005, AX016 y AX017. En general, los anticuerpos humanizados AX004 y AX016 (IgG1 e IgG4) muestran un patrón de tinción muy similar al DC8E8 de ratón o quimérico. Los anticuerpos humanizados AX004 y AX016 reconocen un número extenso de ovillos neurofibrilares, hilos de neurópilo y placas neuríticas en cerebro con AD de humano (figuras 39C, E; 40C, E). En el caso de FTDP-17 de humano que porta una mutación en la proteína tau en R406W, AX004 y AX016 inmunomarca ovillos neurofibrilares e hilos de neurópilo en la corteza entorrinal y temporal (figuras 41C, 1E; 42C, E). En la degeneración corticobasal, AX004 y AX016 tiñen la patología de tau glial en el nucleus caudatus (figuras 43C, E; 44C, E). En la parálisis supranuclear progresiva, AX004 y AX016 reconocen un número alto de cuerpos enrollados oligodendrogiales y placas astrocíticas (figuras 45C, E; 46C, E). En contraste AX005 y AX017 muestran inmunotinción reducida en la enfermedad de Alzheimer (figuras 39D, F; 40D, F), en FTDP-17 (figuras 41D, F), en degeneración corticobasal (figuras 43D, F; 44D, F) y en parálisis supranuclear progresiva (figuras 45D, F; 46D, F). De manera interesante, el isotipo IgG4 de AX005 y AX017 no tiñen las estructuras patológicas en FTDP17 (figuras 42D, F). En resumen, los anticuerpos humanizados AX004 y AX016 presentan el mismo patrón de tinción que DC8E8.

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> NOVAK, MICHAL
 KONTSEKOVA, EVA
 KOVACECH, BRANISLAV
 SKRABANA, ROTISLAV

 <120> ANTICUERPOS DE TAU HUMANIZADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
 10 <130> 11634.6003.00000

 <140>
 <141>
 15 <160> 177

 <170> PatentIn versión 3.5

 20 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 1
 Asp Tyr Val Ile Ser
 1 5

 30 <210> 2
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 35 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 2
 Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

 Gly
 40 <210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 3
 Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 50 <210> 4
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 60 <400> 4

 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Ala

<210> 5

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

15 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 6

Lys Gln Ser Phe Tyr Leu Arg Thr

1 5

25 <210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 7

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr

1 5 10 15

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

35

ES 2 848 376 T3

	20	25	30
	Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
	35	40	45
	Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe		
	50	55	60
	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr		
	65	70	75
	Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
	85	90	95
	Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	105	110
	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 8		
	<211> 112		
5	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético		
	<400> 8		
	Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly		
	1	5	10
	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
	20	25	30
	Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
	35	40	45
	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
	50	55	60
	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
	65	70	75
	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln		
	85	90	95
	Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys		
	100	105	110
	<210> 9		
15	<211> 120		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
20	<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético		

ES 2 848 376 T3

<400> 9

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

Ser Val Lys Met Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10

5 <211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 10

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

15 Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 11

<211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 11
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 12
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 12

ES 2 848 376 T3

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 13

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

5

<400> 14

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

Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15

10 <211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 15

ES 2 848 376 T3

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

Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 16

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
 <211> 120
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 10 <400> 17
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 18
 <211> 120
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 20 <400> 18

ES 2 848 376 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 19

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
 <211> 120
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 10 <400> 20
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

 Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 21
 <211> 120
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 20 <400> 21

ES 2 848 376 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 22

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
 <211> 120
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 10 <400> 23
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 24
 <211> 120
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 20 <400> 24

ES 2 848 376 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 25

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
 <211> 112
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 10 <400> 26
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

 Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

 Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
 65 70 75 80

 Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
 85 90 95

 Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

 <210> 27
 <211> 112
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 20 <400> 27

ES 2 848 376 T3

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 28

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 28

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100		105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	115	120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	130	135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	145	150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	165	170		175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	180	185		190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	195	200		205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp	210	215		220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	225	230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250		255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	260	265		270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280		285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295		300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	325	330		335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345		350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 29

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 29

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

Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 115 120 125		
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 130 135 140		
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 145 150 155 160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 165 170 175		
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 180 185 190		
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 195 200 205		
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 210 215 220		
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 225 230 235 240		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245 250 255		
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 260 265 270		
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275 280 285		
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 290 295 300		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305 310 315 320		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu 325 330 335		
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340 345 350		

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 30

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 30

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

Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 31

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 31

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 115 120 125		
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 130 135 140		
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 145 150 155 160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 165 170 175		
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 180 185 190		
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 195 200 205		
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 210 215 220		
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 225 230 235 240		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245 250 255		
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 260 265 270		
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275 280 285		
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 290 295 300		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305 310 315 320		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu 325 330 335		
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340 345 350		

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 32

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 32

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100		105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	115	120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	130	135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	145	150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	165	170		175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	180	185		190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	195	200		205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp	210	215		220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	225	230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250		255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	260	265		270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280		285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295		300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	325	330		335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345		350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 33

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 33

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 115 120 125		
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 130 135 140		
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 145 150 155 160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 165 170 175		
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 180 185 190		
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 195 200 205		
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 210 215 220		
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 225 230 235 240		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245 250 255		
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 260 265 270		
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275 280 285		
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 290 295 300		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305 310 315 320		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu 325 330 335		
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340 345 350		

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 34

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 34

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 115 120 125		
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 130 135 140		
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 145 150 155 160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 165 170 175		
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 180 185 190		
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 195 200 205		
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 210 215 220		
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 225 230 235 240		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245 250 255		
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 260 265 270		
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275 280 285		
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 290 295 300		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305 310 315 320		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu 325 330 335		
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340 345 350		

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 35

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 35

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100		105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	115	120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	130	135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	145	150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	165	170		175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	180	185		190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	195	200		205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp	210	215		220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	225	230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250		255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	260	265		270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280		285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295		300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	325	330		335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345		350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 36

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 36

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 115 120 125		
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 130 135 140		
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 145 150 155 160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 165 170 175		
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 180 185 190		
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 195 200 205		
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 210 215 220		
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 225 230 235 240		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245 250 255		
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 260 265 270		
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275 280 285		
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 290 295 300		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305 310 315 320		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu 325 330 335		
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340 345 350		

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 37

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 37

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 38

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 38

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100		105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	115	120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	130	135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	145	150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	165	170		175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	180	185		190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	195	200		205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp	210	215		220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	225	230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250		255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	260	265		270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280		285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295		300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	325	330		335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345		350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 39

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 39

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100		105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val				
115		120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala				
130		135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser				
145		150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val				
	165		170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro				
	180		185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys				
	195		200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp				
	210		215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly				
225		230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile				
	245		250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu				
	260		265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His				
	275		280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg				
	290		295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys				
305		310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu				
	325		330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr				
	340		345	350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 40

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 40

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100		105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val				
115		120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala				
130		135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser				
145		150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val				
	165		170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro				
	180		185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys				
	195		200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp				
	210		215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly				
225		230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile				
	245		250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu				
	260		265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His				
	275		280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg				
	290		295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys				
305		310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu				
	325		330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr				
	340		345	350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 41

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 41

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

Ser Val Lys Met Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

ES 2 848 376 T3

100		105		110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	115	120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	130	135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	145	150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	165	170		175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	180	185		190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	195	200		205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp	210	215		220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	225	230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250		255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	260	265		270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280		285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295		300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	325	330		335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345		350

ES 2 848 376 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 42

<211> 444

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 42

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

Ser Val Lys Met Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

ES 2 848 376 T3

115		120		125											
Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr
130					135						140				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr
145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				165					170					175	
Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala
		195					200					205			
Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys
	210					215					220				
Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe
225					230					235					240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val
				245					250					255	
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
			260					265					270		
Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Lys	Pro
		275					280					285			
Arg	Glu	Glu	Gln	Ile	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro
	290					295					300				
Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val
305					310					315					320
Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr
				325					330					335	
Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys
			340					345					350		
Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asn
		355					360					365			

ES 2 848 376 T3

Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
385 390 395 400

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
405 410 415

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
420 425 430

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 43

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 43

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

ES 2 848 376 T3

130		135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser				
145		150		155
				160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val				
	165		170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro				
	180		185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys				
	195		200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro				
	210		215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val				
225		230		235
				240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr				
	245		250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu				
	260		265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys				
	275		280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser				
	290		295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys				
305		310		315
				320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile				
	325		330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro				
	340		345	350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu				
	355		360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn				
	370		375	380

ES 2 848 376 T3

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 44

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 44

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

Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

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

ES 2 848 376 T3

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

<210> 45
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 45
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

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

ES 2 848 376 T3

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

5 <210> 46
 <211> 447
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

5

<400> 46

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

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

ES 2 848 376 T3

180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
	245	250
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
	260	265
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
	275	280
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
	290	295
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
	325	330
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
	340	345
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
	355	360
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
	370	375
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
	405	410
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
	420	425
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
	435	440

5 <210> 47
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 848 376 T3

<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

ES 2 848 376 T3

195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
	245	250
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
	260	265
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
	275	280
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
	290	295
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
	325	330
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
	340	345
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
	355	360
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
	405	410
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
	420	425
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
	435	440

<210> 48

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 48

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

210		215		220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val				
225		230		235
				240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr				
		245		250
				255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu				
		260		265
				270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys				
		275		280
				285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser				
		290		295
				300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys				
		305		310
				315
				320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile				
		325		330
				335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro				
		340		345
				350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu				
		355		360
				365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn				
		370		375
				380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser				
		385		390
				395
				400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg				
		405		410
				415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu				
		420		425
				430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys				
		435		440
				445

<210> 49

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 49

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

225		230		235		240									
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
				245					250					255	
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu
			260					265					270		
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		275					280					285			
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
	290					295					300				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345						350	
Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355					360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
			405						410					415	
Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
			420					425					430		
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	
		435					440					445			

<210> 50

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 50

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

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

<210> 51

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 51

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

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

260		265		270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys	275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser	290	295	300	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys	305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile	325	330	335	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro	340	345	350	
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu	355	360	365	
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn	370	375	380	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser	385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg	405	410	415	
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu	420	425	430	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	435	440	445	

5 <210> 52
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 52
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

275		280		285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser				
290		295		300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys				
305		310		315
				320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile				
		325		330
				335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro				
		340		345
				350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu				
		355		360
				365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn				
		370		375
				380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser				
		385		390
				395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg				
		405		410
				415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu				
		420		425
				430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys				
		435		440
				445

5 <210> 53
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

290

295

300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 54

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 54

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

305											310											315											320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile																		
				325					330					335																			
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro																		
				340					345					350																			
Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu																		
				355					360					365																			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn																		
				370					375					380																			
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser																		
				385					390					395																			
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg																		
				405					410				415																				
Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu																		
				420					425				430																				
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys																			
				435					440				445																				
<210> 55																																	
<211> 447																																	
<212> PRT																																	
<213> Secuencia artificial																																	
<220>																																	
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético																																	
<400> 55																																	
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser																		
1				5				10						15																			
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Ser	Asp	Tyr																		
				20					25				30																				
Val	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met																		
				35					40				45																				
Gly	Glu	Ile	Phe	Pro	Arg	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe																		
				50					55				60																				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr																		
				65					70				75																				
80																																	

ES 2 848 376 T3

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

ES 2 848 376 T3

325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 56
 <211> 447
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 56
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

ES 2 848 376 T3

Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Thr	Ser	Phe	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	115	120	125
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	130	135	140
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	145	150	155
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	165	170	175
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	180	185	190
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	195	200	205
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	210	215	220
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	225	230	235
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	245	250	255
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	260	265	270
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	275	280	285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	290	295	300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	305	310	315
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	325	330	335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro			

ES 2 848 376 T3

340

345

350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 57

<211> 219

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 57

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

ES 2 848 376 T3

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> 58

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 58

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

ES 2 848 376 T3

Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gln 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> 59

<211> 219

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 59

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

ES 2 848 376 T3

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Asp 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> 60

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 60

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Ile Leu Leu Leu Leu Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

5

10

ES 2 848 376 T3

		85		90		95										
	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr
			100						105					110		
	Tyr	Cys	Lys	Gln	Ser	Tyr	Asn	Leu								
			115					120								
	<210>	61														
	<211>	101														
5	<212>	PRT														
	<213>	Mus musculus														
	<400>	61														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Ala	Gly
	1				5					10					15	
	Asp	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
			20						25					30		
	Arg	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Trp	Gln
		35						40					45			
	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
		50					55					60				
	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
	65					70					75				80	
	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
					85					90					95	
	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro											
				100												
10	<210>	62														
	<211>	121														
	<212>	PRT														
	<213>	Mus musculus														
15	<400>	62														
	Met	Glu	Ser	Gln	Thr	Gln	Val	Leu	Met	Ser	Leu	Leu	Phe	Trp	Val	Ser
	1				5					10					15	
	Gly	Thr	Cys	Gly	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr
				20					25					30		
	Val	Thr	Ala	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser
		35						40					45			

ES 2 848 376 T3

Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro
115 120

<210> 63

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 63

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro
115 120

<210> 64

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 64

ES 2 848 376 T3

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Ile Ser Leu Leu Phe Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro
115 120

<210> 65

<211> 126

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Ser Gly Ser Ser Gly Asp
1 5 10 15

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
20 25 30

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile Asn
35 40 45

Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
85 90 95

10

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu
100 105 110

Gln Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 66

<211> 98

15 <212> PRT

<213> Mus musculus

ES 2 848 376 T3

<400> 66

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

5

<210> 67

<211> 98

<212> PRT

<213> Mus musculus

10

<400> 67

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Lys Ile Gly Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

15

<210> 68

<211> 97

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<400> 68

ES 2 848 376 T3

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

Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
20 25 30

Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
50 55 60

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg

<210> 69

<211> 98

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 69

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 70

<211> 98

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 70

ES 2 848 376 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 71

<211> 139

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Val Thr Gly
1 5 10 15

Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Thr Val Thr Thr Gly Asp Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 72

<211> 764

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 72

```

ggctgctttg catagacgcc tccagcctag cccagctgct cagaatttat aaaccagtat      60
gaactgagaa gcatcagaca ggcagtggga gcaagatgga ttcacaggcc caggttctta      120
tattgctgct gctatgggta tctggtgaga aatttaaaag tattatcatt tcagagttaa      180
accttttttat ataaggaatt tataatatgt gcaagtgtgt aatatttctt ccataataac      240
tctctgacaa tatgaaatta caaagacctt tgacaaattt caactgttat aataatctat      300
acttgtgtat gtatgcatgt tcactttcta cttatttcag gtacctgtgg ggacattgtg      360
atgtcacagt ctccatcctc cctggctgtg tcagcaggag agaaggcac tatgagctgc      420
aatccagtc agagtctgct caacagtaga acccgaaaga actacttggc ttggtaccag      480
cagaaaccag ggcagtctcc taaactgtg atctactggg catccactag ggaatctggg      540
gtccctgatc gcttcacagg cagtggatct gggacagatt tcaactctcac catcagcagt      600
gtgcaggctg aagacctggc agtttattac tgcaagcaat cttataatct tcccacagtg      660
cttcagtctc ctacacaaac ctcccttaga gtttcaccag ctgcctgcat aacacacagc      720
catgggtctg cacacttcct ctttctacaa gagagccagc atgc                        764

```

<210> 73

<211> 302

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 73

```

gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgt cagcaggaga taaggctact      60
atgagctgca agtccagtc gagtctgtta aacagtagaa accaaaagaa ctacttggcc      120
tggtaccagc agaaaccatg gcagcctcct aaactgctga tctacggggc atccactagg      180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc      240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat      300
cc                                                                302

```

<210> 74

<211> 720

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 74

tttctgtcag ctttgcattg gttcctccag cccagcccac cttctcagaa tttataaacc 60
 aggcctttgc attgtgactg atctacatct gaaaggcagg tggagcaaga tggaatcaca 120
 gactcagggtc ctcatgtccc tgctgttctg ggtatctggt aagaaattta aagtattaaa 180
 accttttcaa agtttcatct ttgtaataag caatttataa tatatgccag tatatagtat 240
 ttcttacaca ataatgtttg atattatgac attttaagga catttaaattg acaaattaca 300
 actgtaatta taatacatat atattagtgt agctatgcat tttcactgtc tattcattat 360
 ttcagggtacc tgtggggaca ttgtgatgac acagtctcca tcctccctga ctgtgacagc 420
 aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtccaggt ctgttaaaca gtggaaatca 480
 aaagaactac ttgacctggt accagcagaa accaggggcag cctcctaaac tgttgatcta 540
 ctgggcatcc actaggggat ctgggggtccc tgatcgcttc acaggcagtg gatctggaac 600
 agatttctact ctccacctca gcagtgtgca ggctgaagac ctggcagttt attactgtca 660
 gaatgattat agttatcctc ccacagtgtc tcagcctcct acacaaacct ccttaagagt 720

<210> 75
 <211> 856
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 75
 agtgcaccc cttgctctct gtgatggcat tttgttgat tgacaccatc cactctcaca 60
 cacactgccc aggcatttgc ttttgtatgt gctggctgct ttgcatagac ccctccagcc 120
 taaccagct gtcagaatt tataaaccag tatgaactga gcagcatcag acaggcaggg 180
 gaagcaagat ggattcacag gccaggttc ttatgttact gctgctatgg gtatctggtg 240
 agaaatttaa aagtattatc atttcagagt tacacctttt tatataagaa atttatacta 300
 tgtgcaagtg tgtaataatta cttccataat aactctgaca atatgacatt acaaagacct 360
 ttgacaaatt tcaactgtta taataatcta tttgtgtatg tattcatgtt cactttctac 420
 ttatttcagg tacctgtggg gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctactgtgtg 480
 cagttggaga gaagggtact atgagctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca 540
 atcaaaagaa ctacttggcc tggtagcagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga 600
 tttactgggc atccactagg gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg 660
 ggacagattt cactctcacc atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact 720
 gtcagcaata ttatagctat cctccacag tgcttcagcc tcctacacaa acctcctga 780
 gaatttcacc agctgcctgc ataacacaca gtccttggtc tgaacacttc ctctttcttc 840
 atgaaagcca gcatgc 856

<210> 76
 <211> 707
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

	<div><400> 76</div> <div>ctgtcagctt tgcattgggtt cctccagccc agcccagctg ctcagaattt ataaaccagg</div> <div>60</div>
	<div>cctttgcatt gtgactgatc tacatctgaa aggcagggtg agcaagatgg aatcacagac</div> <div>120</div>
	<div>tcaggtcctc atctccttgc tgttctgggt atctggttaag aaattttaaag tagtaaaacc</div> <div>180</div>
	<div>ttttcaaagt ttcattctttg taataagcaa tttaacaatat atgccagtgt atagtatttc</div> <div>240</div>
	<div>ttacacaatg atgttttgat attatgacat tttaaggaca tttaaataac aaattacaac</div> <div>300</div>
	<div>tgttggtata atatatatta gtgtagatat gcattttcac tgtctattca ttatttcagg</div> <div>360</div>
	<div>tacctgtggg gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgt cagcaggaga</div> <div>420</div>
	<div>gaaggtcact atgagctgca agtccagtca gagtctgtta aacagtggaa atcaaaaaga</div> <div>480</div>
	<div>ctacttggcc tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tctacggggc</div> <div>540</div>
	<div>atccactagg gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaaccgattt</div> <div>600</div>
	<div>cactcttacc atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga</div> <div>660</div>
5	<div>tcatagttat cctcccacag tgcttcagcc tcctacacaa acctcct</div> <div>707</div>
	<div><210> 77</div> <div><211> 380</div> <div><212> ADN</div> <div><213> Secuencia artificial</div>
10	<div><220></div> <div><223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético</div>
15	<div><400> 77</div> <div>ctcagctcct ggggctgcta atgctctggg tctctggatc cagtggggat attgtgatga</div> <div>60</div>
	<div>ctcagctctcc actctccctg cccgtcacc caggagagcc ggcctccatc tcctgcagg</div> <div>120</div>
	<div>ctagtccagc cctcctgcat attaatggat acaactattt ggattggtac ctgcagaagc</div> <div>180</div>
	<div>cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctaa tcgggcctcc ggggtccctg</div> <div>240</div>
	<div>acagggtcac tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc agagtggagg</div> <div>300</div>
	<div>ctgaggatgt tgggggttat tactgcatgc aagctctaca accgtggacg ttcggccaag</div> <div>360</div>
	<div>ggaccaaggt ggaaatcaaa</div> <div>380</div>
	<div><210> 78</div> <div><211> 294</div> <div><212> ADN</div> <div><213> Mus musculus</div>
20	<div><400> 78</div> <div>cagggttcagc tgcagcagtc tggagctgag ctggcgaggc ctggggcttc agtgaagctg</div> <div>60</div>
	<div>tcctgcaagg cttctggcta caccttcaca agctatggta taagctgggt gaagcagaga</div> <div>120</div>
	<div>actggacagg gccttgagtg gattggagag atttatccta gaagtggtaa tacttactac</div> <div>180</div>
	<div>aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcgtac</div> <div>240</div>
25	<div>atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcggctc atttctgtgc aaga</div> <div>294</div>
	<div><210> 79</div> <div><211> 294</div> <div><212> ADN</div> <div><213> Mus musculus</div>

	<400> 79		
	caggtccagc tgaagcagtc tggagctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata	60	
	tcctgcaagg cttctggcta caccttcact gactactata taaactgggt gaagcagagg	120	
	cctggacagg gccttgagt gattggaaag attggtcctg gaagtggtag tacttactac	180	
	aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240	
5	atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaga	294	
	<210> 80		
	<211> 294		
	<212> ADN		
10	<213> Mus musculus		
	<400> 80		
	taggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg	60	
	tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaagcagaag	120	
	cctgggaagg gccttgagt gattggagag atttatcctg gaagtggtaa tacttactac	180	
	aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca catcctccag cacagcctac	240	
	atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaga	294	
15	<210> 81		
	<211> 294		
	<212> ADN		
	<213> Mus musculus		
20	<400> 81		
	caggtccagc tacagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata	60	
	tcctgcaagg cttctggcta caccttcact gactactata taaactgggt gaagcagagg	120	
	cctggacagg gacttgagt gattggatgg attttctcctg gaagtggtag tacttactac	180	
	aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactt actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240	
	atgttgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaga	294	
	<210> 82		
	<211> 294		
25	<212> ADN		
	<213> Mus musculus		
	<400> 82		
	caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaagggtg	60	
	tcctgcaagg cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg	120	
	cctggacagg gccttgagt gattggagtg attaatcctg gaagtggtag tactaactac	180	
	aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac	240	
	atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaga	294	
30	<210> 83		
	<211> 513		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 83		

gttcctcacc atggactgga cctggaggtt cctctttgtg gtggcagcag ttacaggtaa 60
 ggggcttctt agtcctaagg ctgaggaagg gatcctgggt tagttaaaga ggattttatt 120
 caccctgtg tcctctccac aggtgtccag tcccagggtgc agctgggtgca gtctggggct 180
 gaggtgaaga agcctgggtc ctcggtgaag gtctcctgca aggttctctg aggcaccttc 240
 agcagctatg ctatcagctg ggtgcgacag gccctggac aagggttga gtggatggga 300
 gggatcatcc ctatcttttg tacagcaaac tacgcacaga agttccaggg cagagtcacg 360
 attaccggg acaaatccac gagcacagcc tacatggagc tgagcagcct gagatctgag 420
 gacacggccg tgtattactg tgcgagagg agtacgggtga ctacgggaga ttttgactac 480
 tggggccagg gaacctggt caccgtctcc tca 513

<210> 84

<211> 15

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 84

gattacgtga tctct 15

<210> 85

15 <211> 51

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 85

gaaatttcc ccagatccgg atctacttac tataacgaga agtttaaagg c 51

<210> 86

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 86

35 gattactatg ggacaagttt tgccatggac tat 33

<210> 87

<211> 51

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 87

45 aagtctcac agagcctgct gaactcccg accagaaaga attacctggc a 51

<210> 88

<211> 21

<212> ADN

50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

5 <400> 88
 tgggcatcaa caagggagag c 21

<210> 89
 <211> 24
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

15 <400> 89
 aaacagagct tctatctgag aact 24

<210> 90
 <211> 360
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)

30 <400> 90
 cag gtc caa ttg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg act 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15

tca gtg aag atg ccc tgt aag gct tct gga tac ata ttc act gac tat 96
 Ser Val Lys Met Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

gtc ata agc tgg gtg aag cag aga act gga cag ggc ctt gag tgg att 144
 Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga gag att ttt cct aga agt ggt agt act tac tac aat gag aag ttc 192
 Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg cag ctc agc agc gtg aca tct gag gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

gca aga gat tac tac ggt act tca ttt gct atg gac tac tgg ggt caa 336
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

35 <210> 91
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<220>

<221> CDS

5 <222> (1)..(336)

<400> 91

gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc ctg gct gtg tca gca gga	48
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly	
1 5 10 15	

gag aag gtc act atg agc tgc aaa tcc agt cag agt ctg ctc aac agt	96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser	
20 25 30	

aga acc cga aag aac tac ctg gct tgg tac cag cag aaa cca ggg cag	144
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
35 40 45	

tct cct aaa ctg ctg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc	192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
50 55 60	

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc	240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
65 70 75 80	

atc agc agt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgc aag caa	288
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln	
85 90 95	

tct ttt tat ctt cgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac atc aaa	336
Ser Phe Tyr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys	

10 100 105 110

<210> 92

<211> 360

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

20 <400> 92

caggtccagc tgcagcagag cggcccccga ctggtcaaac ccggaacctc cgtgaagatg	60
---	----

ccttgtaaag cctcaggata cattttcacc gattacgtga tctcttgggt caaacagcga	120
---	-----

acaggacagg gactggagt gacggtggaa attttcccca gatccggatc tacttactat	180
--	-----

aacgagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgaca agagctccaa tacagcttac	240
---	-----

atgcagctgt ctagtgtgac tagtgaagac tcagcagtct atttctgcgc cagggattac	300
---	-----

tatgggacaa gttttgcat ggactattgg ggacagggca cttccgtgac cgtctcaagc	360
--	-----

<210> 93

<211> 336

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

30 <400> 93

ES 2 848 376 T3

	gatattgtca tgtcacagtc accttcaccc ctggcagtc gcgccggaga aaaagtcact	60
	atgtcttgta agtcttcaca gaggctgctg aactcccgga ccagaaagaa ttacctggca	120
	tggtatcagc agaagcccg ccagtctcct aaactgctga tctactgggc atcaacaagg	180
	gagagcggag tgcagaccg cttcacaggc tctgggagtg gaactgattt taccctgaca	240
	attagctccg tgcaggccga agacctggct gtctactatt gcaaacagag cttctatctg	300
	cgaacttttg gcgggggaac caagctggat atcaaa	336
5	<210> 94 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 94 caggctccagc tgcagcagag cggcccccga ctggtcaaac ccggaacctc cgtgaagatg	60
	ccttgtaaag cctcaggata cattttcacc gattacgtga tctcttgggt caaacagcga	120
	acaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttccca gatccggatc tacttactat	180
	aacgagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgaca agagctccaa tacagcttac	240
	atgcagctgt ctagtgtgac tagtgaagac tcagcagctc atttctgcgc cagggattac	300
15	tatgggacaa gttttgccat ggactattgg ggacagggca cttccgtgac cgtctcaagc	360
20	<210> 95 <211> 336 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 95 gatattgtca tgtcacagtc accttcaccc ctggcagtc gcgccggaga aaaagtcact	60
	atgtcttgta agtcttcaca gaggctgctg aactcccgga ccagaaagaa ttacctggca	120
	tggtatcagc agaagcccg ccagtctcct aaactgctga tctactgggc atcaacaagg	180
	gagagcggag tgcagaccg cttcacaggc tctgggagtg gaactgattt taccctgaca	240
	attagctccg tgcaggccga agacctggct gtctactatt gcaaacagag cttctatctg	300
25	cgaacttttg gcgggggaac caagctggat atcaaa	336
30	<210> 96 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
35	<400> 96	

ES 2 848 376 T3

	caggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
5	<210> 97 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 97 caggtccagc tgggtgcagtc agggcccgaa gtgaagaagc ccggaagtag tgtcaaggctc	60
	ccatgtaaag catcagggtg tatttttact gattacgtga tcagctgggt caaacaggca	120
	ccaggacagg gactggagtg gatcggggaa atttcccta gatcaggaag cacatactat	180
	aacgagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgaca agtcacttc taccgcttac	240
	atggagctga gctccctgcg gagtgaagac accgcagtgt atttctgcgc cagagattac	300
	tatgggacat cctttgcaat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
15	<210> 98 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 98 caggtccagc tgggtccagag cggacccgaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
	ccatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
25	<210> 99 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 99	

	cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
	tcatgcaagg caagcgggta tacatthtagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atthtcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
5	<210> 100 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 100 cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aatthtttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atthtcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
15	<210> 101 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 101 cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatthtact gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atthtcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
25	<210> 102 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 102	

	cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt caaacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
5	<210> 103 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 103 cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
15	<210> 104 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 104 cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggcaa ggtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
25	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
	<210> 105 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
35	<400> 105 cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120

	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgccaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcbc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactggtgac tgtctctagt	360
5	<210> 106 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 106 caggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccctg acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcbc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactggtgac tgtctctagt	360
15	<210> 107 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 107 caggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg	60
	tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct atttctgcbc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactggtgac tgtctctagt	360
25	<210> 108 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 108	

ES 2 848 376 T3

	cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg	60
	tcatgcgaagg caagcgggta tatttttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
	ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
	aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
	atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
	tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
5	<210> 109 <211> 336 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 109 gacatcgtga tgacacagtc cccactgtct ctgcccgtca ctctctggga gccagcatct	60
	attagttgca agagctccca gagtctgctg aactcacgga ccagaaagaa ttacctggcc	120
	tggtatctgc agaaacccgg acagagccct cagctgctga tctactgggc tagcaccagg	180
	gaatccggag tgccagaccg cttcacagga tcaggaagcg gaaccgattt tacactgaag	240
	atcagccggg tggaggccga agatgtgggc gtctactatt gtaaacagtc cttctatctg	300
	agaacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaa	336
15	<210> 110 <211> 336 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 110 gacatcgtga tgtctcagag tccactgtct ctgccagtca cccctggaga gccagcatca	60
	attagctgca agagctccca gagtctgctg aactcacgga caagaaagaa ttacctggcc	120
	tggtatctgc agaaacccgg acagagccct cagctgctga tctactgggc tagcacaagg	180
	gaatccggag tgccagaccg cttcactgga tccggatctg gaaccgattt tacactgaag	240
	atcagccggg tggaggccga agatgtgggc gtctactatt gtaaacagag tttctatctg	300
	agaacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaa	336
25	<210> 111 <211> 1350 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 111	

ES 2 848 376 T3

```

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg      60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct      120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat      180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac      240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac      300
tatgggacat ctttcggcat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt      360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc      420
ggcacgcgcg ctctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc      480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtctcc      540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccttcc cctccctggg caccagacc      600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct      660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccagct gctgggcgga      720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacacc tgatgatctc ccggaccct      780
gagggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaggtgaa gttcaattgg      840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac      900
tccacctacc ggggtggtgc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag      960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgcc ccatcgaaaa gaccatctcc     1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacacc tgctccaag cagggaggaa     1080
atgaccaaga accagggtgc cctgacctgt ctggtgaagg gcttctaccc ttccgatatc     1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg     1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtgg      1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc     1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa      1350

```

<210> 112

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 112

ES 2 848 376 T3

```

cagggtccagc tgggtgcagtc agggcccgaa gtgaagaagc ccggaagtag tgtcaaggtc      60
ccatgtaaag catcagggta tatttttact gattacgtga tcagctgggt caaacaggca      120
ccaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttcccta gatcaggaag cacatactat      180
aacgagaagt ttaaaggcaa ggcaccctg acagctgaca agtccacttc taccgcttac      240
atggagctga gctccctgcg gagtgaagac accgcagtgt atttctgcgc cagagattac      300
tatgggacat cctttgcaat ggactattgg ggacagggca cactggtgac tgtctctagt      360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc      420
ggcaccgccg ctctgggctg cctggggaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc      480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc      540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccttcc cctccctggg caccagacc      600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct      660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccagct gctgggcgga      720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacacc tgatgatctc ccggaccct      780
gagggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaggtgaa gttcaattgg      840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac      900
tccacctacc ggggtggtgc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag      960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgcc ccatcgaaaa gaccatctcc     1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacacc tgctccaag cagggaggaa     1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaagg gttctaccc ttccgatatc     1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg     1200
ctggactccg acggctcctt ctccctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtggg     1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc     1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa                                     1350

```

<210> 113
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

```

<400> 113
cagggtccagc tgggtccagag cggacccgaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg      60
ccatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct      120

```

ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat 180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac 240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300
tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc 420
ggcaccgccc ctctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact cctgtcctc cgtgggtgacc gtgccttccct cctccctggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct 660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccgagct gctgggcgga 720
ccaagcgtgt tctgttccc tctaagcct aaggacacc tgatgatctc ccggaccct 780
gaggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cagcaggacc cagaggtgaa gttcaattgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctggggagga acagtacaac 900
tccacctacc ggggtgtgtc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag 960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgcc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacacc tgctccaag caggagga 1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctgggtgaagg gcttctaccc ttccgatatc 1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtgg 1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 1350

<210> 114
<211> 1350
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 114
caggtccagc tggccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg 60
tcatgcaagg caagcgggta tacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct 120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat 180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac 240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300

tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	caactggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccttc	cgtgttccct	ctggccctt	cctccaagtc	cacctccggc	420
ggcaccgccg	ctctgggctg	cctggtgaag	gactacttcc	ctgagcctgt	gaccgtgtcc	480
tggaactctg	gcgccctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	ctgccgtgct	gcagtcctcc	540
ggcctgtact	ccctgtcctc	cgtggtgacc	gtgccttcc	cctccctggg	caccagacc	600
tacatctgca	acgtgaacca	caagccttcc	aacaccaagg	tggacaagaa	ggtggagcct	660
aagtcctgcg	acaagaccca	cacgtgccct	ccatgccag	ctcccgagct	gctgggcgga	720
ccaagcgtgt	ttctgttccc	tcctaagcct	aaggacaccc	tgatgatctc	ccggaccctt	780
gaggtgacgt	gcgtgggtgt	ggacgtgtcc	cacgaggacc	cagaggtgaa	gttcaattgg	840
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaacgcc	aagaccaagc	ctcgggagga	acagtacaac	900
tccacctacc	gggtgggtgc	tgtgctgacc	gtgctgcacc	aggactggct	gaacggcaag	960
gaatacaagt	gcaaagtctc	caacaaggcc	ctgcctgccc	ccatcgaaaa	gaccatctcc	1020
aaggccaagg	gccagcctcg	cgagcctcag	gtgtacaccc	tgctccaag	caggaggagaa	1080
atgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgt	ctggtgaagg	gcttctaccc	ttccgatata	1140
gccgtggagt	gggagtcctc	cggccagcct	gagaacaact	acaagaccac	ccctcctgtg	1200
ctggactccg	acggctcctt	cttcctgtac	tccaagctga	ccgtggacaa	gtcccgttgg	1260
cagcagggca	acgtgttctc	ctgctccgtg	atgcacgagg	ccctgcacaa	ccactacacc	1320
cagaagagcc	tctccctgtc	cccgggtaaa				1350

<210> 115

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 115

caggtccagc	tggtccagag	cggagcagaa	gtgaagaaac	ccggaagtag	cgtgaaggtg	60
tcatgcaagg	caagcggcgg	aatttttagt	gattacgtga	tctcctgggt	ccgacaggct	120
ccaggacagg	gactggagtg	gatgggggaa	attttcccta	gatcaggaag	cacctactat	180
aacgagaagt	ttaaaggccg	cgtgaccatc	acagcagaca	agtccacttc	taccgcctac	240
atggagctga	gctccctgcg	gagcgaagac	accgccgtct	actattgcgc	tagagattac	300
tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	caactggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccttc	cgtgttccct	ctggccctt	cctccaagtc	cacctccggc	420
ggcaccgccg	ctctgggctg	cctggtgaag	gactacttcc	ctgagcctgt	gaccgtgtcc	480

tggaactctg	gcgccctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	ctgccgtgct	gcagtcctcc	540
ggcctgtact	ccctgtcctc	cgtggtgacc	gtgccttcct	cctccctggg	cacccagacc	600
tacatctgca	acgtgaacca	caagccttcc	aacaccaagg	tggacaagaa	ggtggagcct	660
aagtcctgcg	acaagaccca	cacgtgccct	ccatgccccag	ctcccagagct	gctgggcgga	720
ccaagcgtgt	ttctgttccc	tctaagcct	aaggacaccc	tgatgatctc	ccggacccct	780
gaggtgacgt	gcgtggtggt	ggacgtgtcc	cacgaggacc	cagaggtgaa	gttcaattgg	840
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaacgcc	aagaccaagc	ctcgggagga	acagtacaac	900
tccacctacc	gggtggtgtc	tgtgctgacc	gtgctgcacc	aggactggct	gaacggcaag	960
gaatacaagt	gcaaagtctc	caacaaggcc	ctgcctgccc	ccatcgaaaa	gacctatccc	1020
aaggccaagg	gccagcctcg	cgagcctcag	gtgtacaccc	tgctccaag	cagggaggaa	1080
atgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgt	ctggtgaagg	gcttctaccc	ttccgatatc	1140
gccgtggagt	gggagtccaa	cggccagcct	gagaacaact	acaagaccac	ccctcctgtg	1200
ctggactccg	acggctcctt	cttcctgtac	tccaagctga	ccgtggacaa	gtcccgtggg	1260
cagcagggca	acgtgttctc	ctgctccgtg	atgcacgagg	ccctgcacaa	ccactacacc	1320
cagaagagcc	tctccctgtc	cccgggtaaa				1350

<210> 116

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 116

caggtccagc	tggtccagag	cggagcagaa	gtgaagaaac	ccggaagtag	cgtgaagggtg	60
tcatgcaagg	caagcggcgg	aacatttact	gattacgtga	tctcctgggt	ccgacaggct	120
ccaggacagg	gactggagtg	gatgggggaa	attttcccta	gatcaggaag	cacctactat	180
aacgagaagt	ttaaaggccg	cgtgaccatc	acagcagaca	agtccacttc	taccgcctac	240
atggagctga	gctccctgcg	gagcgaagac	accgccgtct	actattgcgc	tagagattac	300
tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	cactgggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccttc	cgtgttccct	ctggcccttc	cctccaagtc	cacctccggc	420
ggcaccgccg	ctctgggctg	cctggtgaag	gactacttcc	ctgagcctgt	gaccgtgtcc	480
tggaactctg	gcgccctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	ctgccgtgct	gcagtcctcc	540
ggcctgtact	ccctgtcctc	cgtggtgacc	gtgccttcct	cctccctggg	cacccagacc	600
tacatctgca	acgtgaacca	caagccttcc	aacaccaagg	tggacaagaa	ggtggagcct	660

ES 2 848 376 T3

aagtcctgcg	acaagaccca	cacgtgccct	ccatgccag	ctcccgagct	gctgggcgga	720
ccaagcgtgt	ttctgttccc	tctaagcct	aaggacaccc	tgatgatctc	ccggaccctc	780
gaggtgacgt	gcgtgggtgt	ggacgtgtcc	cacgaggacc	cagaggtgaa	gttcaattgg	840
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaacgcc	aagaccaagc	ctcgggagga	acagtacaac	900
tccacctacc	gggtgggtgtc	tgtgctgacc	gtgctgcacc	aggactggct	gaacggcaag	960
gaatacaagt	gcaaagtctc	caacaaggcc	ctgcctgccc	ccatcgaaaa	gaccatctcc	1020
aaggccaagg	gccagcctcg	cgagcctcag	gtgtacaccc	tgccccaag	cagggaggaa	1080
atgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgt	ctggtgaagg	gcttctaccc	ttccgatatc	1140
gccgtggagt	gggagtccaa	cggccagcct	gagaacaact	acaagaccac	ccctcctgtg	1200
ctggactccg	acggctcctt	cttcctgtac	tccaagctga	ccgtggacaa	gtcccgggtg	1260
cagcagggca	acgtgttctc	ctgctccgtg	atgcacgagg	ccctgcacaa	ccactacacc	1320
cagaagagcc	tctccctgtc	cccgggtaaa				1350

<210> 117

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 117

caggtccagc	tggtccagag	cggagcagaa	gtgaagaaac	ccggaagtag	cgtgaagggtg	60
tcatgcaagg	caagcggcgg	aacatttagt	gattacgtga	tctcctgggt	caaacaggct	120
ccaggacagg	gactggagtg	gatgggggaa	attttcccta	gatcaggaag	cacctactat	180
aacgagaagt	ttaaaggccg	cgtgaccatc	acagcagaca	agtcacttc	taccgcctac	240
atggagctga	gctccctgcg	gagcgaagac	accgccgtct	actattgcgc	tagagattac	300
tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	cactggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccttc	cgtgttccct	ctggccctt	cctccaagtc	cacctccggc	420
ggcaccgccg	ctctgggctg	cctggtgaag	gactacttcc	ctgagcctgt	gaccgtgtcc	480
tggaactctg	gcgccctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	ctgccgtgct	gcagtcctcc	540
ggcctgtact	ccctgtcctc	cgtggtgacc	gtgccttcct	cctccctggg	caccagacc	600
tacatctgca	acgtgaacca	caagccttcc	aacaccaagg	tggacaagaa	ggtggagcct	660
aagtcctgcg	acaagaccca	cacgtgccct	ccatgccag	ctcccgagct	gctgggcgga	720
ccaagcgtgt	ttctgttccc	tctaagcct	aaggacaccc	tgatgatctc	ccggaccctc	780
gaggtgacgt	gcgtgggtgt	ggacgtgtcc	cacgaggacc	cagaggtgaa	gttcaattgg	840

tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgaggagga acagtacaac	900
tccacctacc ggggtggtgc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag	960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc	1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacaccc tgctccaag caggagagaa	1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaagg gcttctaccc ttccgatatc	1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg	1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtgtg	1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc	1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa	1350

<210> 118

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 118

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
ccaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac	240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
tatgggacat ctttgcccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc	420
ggcaccgccg ctctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc	480
tggaaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc	540
ggcctgtact ccctgtctc cgtgggtgacc gtgccttcc cctccctggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct	660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccagact gctgggcgga	720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacaccc tgatgatctc ccgacccct	780
gaggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaggtgaa gttcaattgg	840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgaggagga acagtacaac	900
tccacctacc ggggtggtgc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag	960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc	1020

ES 2 848 376 T3

```

aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacaccc tgcctccaag cagggaggaa 1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaagg gcttctaccc ttccgatata 1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgggtg 1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 1350

```

<210> 119
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

```

<400> 119
caggtccagc tggccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg 60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct 120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat 180
aacgagaagt ttaaaggcaa ggtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac 240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300
tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc 420
ggcaccgccg ctctgggctg cctggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact cctgtcctc cgtggtgacc gtgccttcc cctccctggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct 660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccgagct gctgggcgga 720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacaccc tgatgatctc ccggaccct 780
gaggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cagcaggacc cagaggtgaa gttcaattgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgaggaga acagtacaac 900
tccacctacc ggtggtgtc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag 960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacaccc tgcctccaag cagggaggaa 1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaagg gcttctaccc ttccgatata 1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgggtg 1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 1350

```

<210> 120
 <211> 1350
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

5

<400> 120

cagggtccagc	tggtccagag	cggagcagaa	gtgaagaaac	ccggaagtag	cgtgaagggtg	60
tcatgcaagg	caagcggcgg	aacatttagt	gattacgtga	tctcctgggt	ccgacaggct	120
ccaggacagg	gactggagtg	gatgggggaa	attttcccta	gatcaggaag	cacctactat	180
aacgagaagt	ttaaaggccg	cgccaccatc	acagcagaca	agtccacttc	taccgcctac	240
atggagctga	gctccctgcg	gagcgaagac	accgccgtct	actattgcgc	tagagattac	300
tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	cactgggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccttc	cgtgttcctc	ctggcccttc	cctccaagtc	cacctccggc	420
ggcaccgccg	ctctgggctg	cctgggtgaag	gactacttcc	ctgagcctgt	gaccgtgtcc	480
tggaaactctg	gcgccctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	ctgccgtgct	gcagtcctcc	540
ggcctgtact	ccctgtcctc	cgtggtgacc	gtgccttcct	cctccctggg	caccagacc	600
tacatctgca	acgtgaacca	caagccttcc	aacaccaagg	tggacaagaa	ggtggagcct	660
aagtcctgcg	acaagaccca	cacgtgccct	ccatgccag	ctcccgagct	gctgggcgga	720
ccaagcgtgt	ttctgttccc	tctaagcct	aaggacacc	tgatgatctc	ccggacccct	780
gaggtgacgt	gcgtgggtgt	ggacgtgtcc	cacgaggacc	cagaggtgaa	gttcaattgg	840
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaacgcc	aagaccaagc	ctcgggagga	acagtacaac	900
tccacctacc	gggtggtgtc	tgtgctgacc	gtgctgcacc	aggactggct	gaacggcaag	960
gaatacaagt	gcaaagtctc	caacaaggcc	ctgcctgccc	ccatcgaaaa	gaccatctcc	1020
aaggccaagg	gccagcctcg	cgagcctcag	gtgtacaccc	tgccctcaaag	cagggaggaa	1080
atgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgt	ctggtgaagg	gcttctaccc	ttccgatata	1140
gccgtggagt	gggagtccaa	cggccagcct	gagaacaact	acaagaccac	ccctcctgtg	1200
ctggactccg	acggctcctt	cttcctgtac	tccaagctga	ccgtggacaa	gtcccgggtg	1260
cagcagggca	acgtgttctc	ctgctccgtg	atgcacgagg	ccctgcacaa	ccactacacc	1320
cagaagagcc	tctccctgtc	cccgggtaaa				1350

<210> 121

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

15

<400> 121

ES 2 848 376 T3

```

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg      60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct      120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat      180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgacctg acagcagaca agtccacttc taccgcctac      240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac      300
tatgggacat ctttcggcat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt      360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc      420
ggcaccgccg ctctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc      480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtctcc      540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccttcct cctccctggg caccagacc      600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct      660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccgagct gctgggcgga      720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacacc tgatgatctc ccggaccct      780
gagggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaggtgaa gttcaattgg      840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac      900
tccacctacc ggggtgtgtc tgtgtgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag      960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgcc ccatcgaaaa gaccatctcc     1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacacc tgctccaag cagggaggaa     1080
atgaccaaga accagggtgtc cctgacctgt ctggtgaagg gcttctaccc ttccgatatc     1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg     1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtgg      1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc     1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa      1350

```

<210> 122
 <211> 1350
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 122

ES 2 848 376 T3

```

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg      60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct      120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat      180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac      240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct atttctgcgc tagagattac      300
tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt      360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc      420
ggcacccgct ctctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc      480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtctcc      540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccttcct cctccctggg caccagacc      600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct      660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccgagct gctgggcgga      720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacacc tgatgatctc ccggaccct      780
gagggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaggtgaa gttcaattgg      840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctcgggagga acagtacaac      900
tccacctacc ggggtggtgtc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag      960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgcc ccatcgaaaa gaccatctcc     1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacacc tgctccaag cagggaggaa     1080
atgaccaaga accagggtgtc cctgacctgt ctggtgaagg gcttctaccc ttccgatatc     1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg     1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtggg     1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc     1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa                                     1350

```

<210> 123
 <211> 1350
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 123

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg 60
tcatgcaagg caagcgggta tatttttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct 120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat 180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac 240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300
tatgggacat ctttcggcat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccctt cctccaagtc cacctccggc 420
ggcaccgccc ctctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtctcc 540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtgggtgacc gtgccttcc cctccctggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct 660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccgagct gctgggcgga 720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacacc tgatgatctc ccggaccct 780
gagggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cagcaggacc cagaggtgaa gttcaattgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctggggagga acagtacaac 900
tccacctacc ggggtggtgc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag 960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgcc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacacc tgctccaag cagggaggaa 1080
atgaccaaga accagggtgt cctgacctgt ctgggtgaagg gcttctaccc ttccgatatc 1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200
ctggactccg acggctcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtgtg 1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 1350

<210> 124

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 124

cagggtccagc tgcagcagag cggccccgaa ctgggtcaaac ccggaacctc cgtgaagatg 60
ccttgtaaag cctcaggata cattttcacc gattacgtga tctcttgggt caaacagcga 120
acaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttccca gatccggatc tacttactat 180

aacgagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgaca agagctccaa tacagcttac 240
atgcagctgt ctagtgtgac tagtgaagac tcagcagtct atttctgcgc cagggattac 300
tatgggacaa gttttgccat ggactattgg ggacagggca cttccgtgac cgtctcaagc 360
gcctccacca agggcccttc cgtgttcctt ctggccctt cctccaagtc cacctccggc 420
ggcaccgccg ctctgggctg cctggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccttctt cctccctggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct 660
aagtcctgcg acaagaccca cacgtgccct ccatgccag ctcccgagct gctgggcgga 720
ccaagcgtgt ttctgttccc tctaagcct aaggacacc tgatgatctc ccgaccct 780
gaggtgacgt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cacgaggacc cagaggtgaa gttcaattgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc ctggggagga acagtacaac 900
tccacctacc ggtggtgtc tgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag 960
gaatacaagt gcaaagtctc caacaaggcc ctgcctgcc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020
aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacacc tgctccaag caggagga 1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtgaagg gtttctacc ttccgatatc 1140
gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg 1200
ctggactccg acggtcctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccggtgg 1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 1350

<210> 125
<211> 1332
5 <212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 125
caggtccaat tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
ccctgtaagg cttctggata catattcact gactatgtca taagctgggt gaagcagaga 120
actggacagg gccttgagtg gattggagag attttctcta gaagtggtag tacttactac 180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac 240
atgcagctca gcagcgtgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagagattac 300
tacggctactt catctgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac 420
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 480

10

ES 2 848 376 T3

tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac	540
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc	600
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg	660
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc	720
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg	780
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag	840
gtgcacacag ctgagacgaa accccgggag gagcagatca acagcacttt ccgttcagtc	900
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc	960
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg	1020
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc	1080
agtctgacct gcatgataac aaacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg	1140
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct	1200
tacttctgtc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc	1260
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac	1320
tctcctggta aa	1332

<210> 126
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 126	
caggtcacgc tgcagcagag cggccccgaa ctgggtcaaac ccggaacctc cgtgaagatg	60
ccttgtaaag cctcaggata ctttttcacc gattacgtga tctcttgggt caaacagcga	120
acaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttcccca gatccggatc tacttactat	180
aacgagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgaca agagctccaa tacagcttac	240
atgcagctgt ctagtgtgac tagtgaagac tcagcagtct atttctgcgc cagggattac	300
tatgggacaa gttttgccat ggactattgg ggacagggca cttccgtgac cgtctcaagc	360
gcctccacca agggcccttc cgtgttccct ctggccoctt cctccaagtc cacctccggc	420
ggcaccgccg ctctgggctg cctggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc	540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgccttcc cctccctggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagcct	660

aagtcctgcg	acaagaccca	cacgtgccct	ccatgccag	ctcccgagct	gctgggcgga	720
ccaagcgtgt	ttctgttccc	tctaagcct	aaggacaccc	tgatgatctc	ccggacccct	780
gaggtgacgt	gcgtgggtgt	ggacgtgtcc	cacgaggacc	cagaggtgaa	gttcaattgg	840
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaacgcc	aagaccaagc	ctcgggagga	acagtacaac	900
tccacctacc	gggtgggtgtc	tgtgctgacc	gtgctgcacc	aggactggct	gaacggcaag	960
gaatacaagt	gcaaagtctc	caacaaggcc	ctgcctgccc	ccatcgaaaa	gaccatctcc	1020
aaggccaagg	gccagcctcg	cgagcctcag	gtgtacaccc	tgccctcaag	cagggaggaa	1080
atgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgt	ctggtgaagg	gcttctaccc	ttccgatatc	1140
gccgtggagt	gggagtccaa	cgccagcct	gagaacaact	acaagaccac	ccctcctgtg	1200
ctggactccg	acggctcctt	cttcctgtac	tccaagctga	ccgtggacaa	gtcccgggtg	1260
cagcagggca	acgtgttctc	ctgctccgtg	atgcacgagg	ccctgcacaa	ccactacacc	1320
cagaagagcc	tctccctgtc	cccgggtaaa				1350

<210> 127

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 127

caggtccagc	tggtccagag	cggagcagaa	gtgaagaaac	ccggaagtag	cgtgaagggtg	60
tcatgcaagg	caagcggcgg	aacatttagt	gattacgtga	tctcctgggt	ccgacaggct	120
ccaggacagg	gactggagtg	gatgggggaa	attttcccta	gatcaggaag	cacctactat	180
aacgagaagt	ttaaaggccg	cgtgaccatc	acagcagaca	agtccacttc	taccgcctac	240
atggagctga	gctccctgcg	gagcgaagac	accgccgtct	actattgcgc	tagagattac	300
tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	cactgggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccatc	cgtcttcccc	ctggcgccct	gctccaggag	cacctccgag	420
agcacagccg	ccctgggctg	cctggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggt	gacggtgtcg	480
tggaactcag	gcgccctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	cggctgtcct	acagtcctca	540
ggactctact	ccctcagcag	cgtggtgacc	gtgccctcca	gcagcttggg	cacgaagacc	600
tacacgtgca	acgtagatca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagag	agttgagtcc	660
aaatatggtc	ccccatgccc	accatgccc	gcacctgagt	tcctgggggg	accatcagtc	720
ttcctgttcc	ccccaaaacc	caaggacact	ctcatgatct	cccggacccc	tgaggtcacg	780
tgcgtgggtg	tggacgtgag	ccaggaagac	cccaggtcc	agttcaactg	gtacgtggat	840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat ccaggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtca gcctgacgtg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccg tctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 128

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 128

cagggtccagc tgggtgcagtc aggccccgaa gtgaagaagc ccggaagtag tgtcaaggtc 60
ccatgtaaag catcagggtg tatttttact gattacgtga tcagctgggt caaacaggca 120
ccaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttcccta gatcaggaag cacatactat 180
aacgagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgaca agtccacttc taccgcttac 240
atggagctga gctccctgcg gagtgaagac accgcagtgat atttctgctc cagagattac 300
tatgggacat cctttgcaat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagttc 660
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

ES 2 848 376 T3

```

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacgtg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgaggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

```

<210> 129

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 129

```

caggtccagc tggccagag cggacccgaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg 60
ccatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct 120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa atttcccta gatcaggaag cacctactat 180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac 240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgctc tagagattac 300
tatgggacat ctttcgcat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcggtggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacgtg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgaggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

```

<210> 130

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

5

<400> 130

cagggtccagc	tggtccagag	cggagcagaa	gtgaagaaac	ccggaagtag	cgtgaaggtg	60
tcatgcaagg	caagcgggta	tacatttagt	gattacgtga	tctcctgggt	ccgacaggct	120
ccaggacagg	gactggagtg	gatgggggaa	attttcccta	gatcaggaag	cacctactat	180
aacgagaagt	ttaaaggccg	cgtgaccatc	acagcagaca	agtccacttc	taccgcctac	240
atggagctga	gctccctgcg	gagcgaagac	accgccgtct	actattgcgc	tagagattac	300
tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	cactgggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccatc	cgtcttcccc	ctggcgccct	gctccaggag	cacctccgag	420
agcacagccg	ccctgggctg	cctgggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggt	gacggtgtcg	480
tggaaactcag	gcgccttgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	cggctgtcct	acagtcctca	540
ggactctact	ccctcagcag	cgtgggtgacc	gtgccctcca	gcagcttggg	cacgaagacc	600
tacacgtgca	acgtagatca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagag	agttgagtcc	660
aaatatggtc	ccccatgccc	accatgccc	gcacctgagt	tcctgggggg	accatcagtc	720
ttcctgttcc	ccccaaaacc	caaggacact	ctcatgatct	cccggacccc	tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg	tggacgtgag	ccaggaagac	cccaggttcc	agttcaactg	gtacgtggat	840
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaag	ccgcgggagg	agcagttcaa	cagcacgtac	900
cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaacggcaa	ggagtacaag	960
tgcaaggtct	ccaacaaagg	cctcccgtcc	tccatcgaga	aaaccatctc	caaagccaaa	1020
gggcagcccc	gagagccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat	cccaggagga	gatgaccaag	1080
aaccaggtca	gcctgacgtg	cctgggtcaaa	ggcttctacc	ccagcgacat	cgccgtggag	1140
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgcctcccgt	gctggactcc	1200
gacggctcct	tcttctctca	cagcaggcta	accgtggaca	agagcagatg	gcaggagggg	1260
aatgtcttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	acagaagagc	1320
ctctccctgt	ctctgggtaa	a				1341

<210> 131

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

15

<400> 131

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg 60
 tcatgcaagg caagcggcgg aatttttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct 120
 ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat 180
 aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac 240
 atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300
 tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
 gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg 480
 tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
 tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
 aaatatgggtc ccccatgccc accatgcccga gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
 ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
 aaccagggtca gcctgacgtg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg 1260
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
 ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 132

<211> 1341

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 132

ES 2 848 376 T3

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg 60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttact gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct 120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat 180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac 240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300
tatgggacat ctttcggcat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gacactgagt tccctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtca gcctgacgtg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 133

<211> 1341

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 133

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg 60

tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt caaacaggct	120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac	240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactggtgac tgtctctagt	360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc	660
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacgtg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg	1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc	1320
ctctccctgt ctctgggtaa a	1341

<210> 134

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 134

cagggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
ccaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac	240

atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300
tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacgtg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 135

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 135

caggccagc tggccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg 60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct 120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat 180
aacgagaagt ttaaaggcaa ggtgaccatc acagcagaca agtcacttc taccgcctac 240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac 300
tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420

ES 2 848 376 T3

```

agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca      540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc      600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc      660
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc      720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac      900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa     1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag     1080
aaccaggtca gcctgacgtg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag     1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc     1200
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg     1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc     1320
ctctccctgt ctctgggtaa a                                             1341

```

<210> 136

<211> 1341

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 136

```

caggtccagc tgggtccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaaggtg      60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct     120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat     180
aacgagaagt ttaaaggccg cgccaccatc acagcagaca agtccacttc taccgcctac     240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac     300
tatgggacat ctttgcgcat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt     360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag     420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca      540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc      600

```

tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc	660
aaatatgggc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	900
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaagggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacgtg cctgggtcaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg	1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc	1320
ctctccctgt ctctgggtaa a	1341

<210> 137

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 137

caggtccagc tggccagag cggagcagaa gtgaagaaac ccggaagtag cgtgaagggtg	60
tcatgcaagg caagcggcgg aacatttagt gattacgtga tctcctgggt ccgacaggct	120
ccaggacagg gactggagtg gatgggggaa attttcccta gatcaggaag cacctactat	180
aacgagaagt ttaaaggccg cgtgaccctg acagcagaca agtcacttc taccgcctac	240
atggagctga gctccctgcg gagcgaagac accgccgtct actattgcgc tagagattac	300
tatgggacat ctttcgccat ggactattgg ggacagggca cactgggtgac tgtctctagt	360
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttc cggtgtcct acagtcctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc	660
aaatatgggc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780

tgcgtggtgg	tggacgtgag	ccaggaagac	cccagaggtcc	agttcaactg	gtacgtggat	840
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaaag	ccgcgggagg	agcagttcaa	cagcacgtac	900
cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaacggcaa	ggagtacaag	960
tgcaaggtct	ccaacaaaag	cctcccgtcc	tccatcgaga	aaaccatctc	caaagccaaa	1020
gggcagcccc	gagagccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat	cccaggagga	gatgaccaag	1080
aaccaggtca	gcctgacgtg	cctggtcaaa	ggcttctacc	ccagcgacat	cgccgtggag	1140
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgcctcccg	gctggactcc	1200
gacggctcct	tcttcctcta	cagcaggcta	accgtggaca	agagcagatg	gcaggagggg	1260
aatgtcttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	acagaagagc	1320
ctctccctgt	ctctgggtaa	a				1341

<210> 138

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 138

caggtccagc	tggtccagag	cggagcagaa	gtgaagaaac	ccggaagtag	cgtgaaggtg	60
tcatgcaagg	caagcggcgg	aacatttagt	gattacgtga	tctcctgggt	ccgacaggct	120
ccaggacagg	gactggagtg	gatgggggaa	attttcccta	gatcaggaag	cacctactat	180
aacgagaagt	ttaaaggccg	cgtgaccatc	acagcagaca	agtcacttc	taccgcctac	240
atggagctga	gctccctgcg	gagcgaagac	accgccgtct	atttctgcgc	tagagattac	300
tatgggacat	ctttcgccat	ggactattgg	ggacagggca	cactggtgac	tgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccatc	cgtcttcccc	ctggcgccct	gctccaggag	cacctccgag	420
agcacagccg	ccctgggctg	cctggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggt	gacggtgtcg	480
tggaaactcag	gcgccctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	cggtgtcct	acagtcctca	540
ggactctact	ccctcagcag	cgtggtgacc	gtgccctcca	gcagcttggg	cacgaagacc	600
tacacgtgca	acgtagatca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagag	agttgagtcc	660
aaatatggtc	ccccatgccc	accatgcccc	gcacctgagt	tcctgggggg	accatcagtc	720
ttcctgttcc	ccccaaaacc	caaggacact	ctcatgatct	cccggacccc	tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg	tggacgtgag	ccaggaagac	cccagaggtcc	agttcaactg	gtacgtggat	840
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaaag	ccgcgggagg	agcagttcaa	cagcacgtac	900
cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaacggcaa	ggagtacaag	960

ES 2 848 376 T3

tgcaaggtct	ccaacaaagg	cctcccgctcc	tccatcgaga	aaaccatctc	caaagccaaa	1020
gggcagcccc	gagagccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat	cccaggagga	gatgaccaag	1080
aaccaggtca	gcctgacgtg	cctgggtcaaa	ggcttctacc	ccagcgacat	cgccgtggag	1140
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgctcccgt	gctggactcc	1200
gacggctcct	tcttcctcta	cagcaggcta	accgtggaca	agagcagatg	gcaggagggg	1260
aatgtcttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	acagaagagc	1320
ctctccctgt	ctctgggtaa	a				1341

<210> 139
 <211> 1341
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 139	
cagggtccagc	tggtccagag
cgagcagaaa	gtgaagaaac
ccggaagtag	cgtgaagggtg
60	
tcatgcaagg	caagcgggta
tatttttagt	gattacgtga
tctcctgggt	ccgacaggct
120	
ccaggacagg	gactggagtg
gatgggggaa	atcttcctta
gatcaggaag	cacctactat
180	
aacgagaagt	ttaaaggccg
cgtgaccatc	acagcagaca
agtcacttc	taccgcctac
240	
atggagctga	gctccctgcg
gagcgaagac	accgccgtct
actattgcgc	tagagattac
300	
tatgggacat	ctttcgccat
ggactattgg	ggacagggca
cactgggtgac	tgtctctagt
360	
gcctccacca	agggcccatc
cgtcttcccc	ctggcgccct
gctccaggag	cacctccgag
420	
agcacagccg	ccctgggctg
cctgggtcaag	gactacttcc
ccgaaccggt	gacggtgtcg
480	
tggaaactcag	gcgccctgac
cagcggcggtg	cacaccttcc
cggtgtcct	acagtccctca
540	
ggactctact	ccctcagcag
cgtgggtgacc	gtgccctcca
gcagcttggg	cacgaagacc
600	
tacacgtgca	acgtagatca
caagcccagc	aacaccaagg
tggacaagag	agttgagtcc
660	
aaatatgggtc	ccccatgccc
accatgccc	gcacctgagt
tcctgggggg	accatcagtc
720	
ttcctgttcc	ccccaaaacc
caaggacact	ctcatgatct
cccggacccc	tgaggtcacg
780	
tgcgtgggtg	tggacgtgag
ccaggaagac	cccagggtcc
agttcaactg	gtacgtggat
840	
ggcgtggagg	tgcataatgc
caagacaaag	ccgcgggagg
agcagttcaa	cagcacgtac
900	
cgtgtgggtca	gcgtcctcac
cgtcctgcac	caggactggc
tgaacggcaa	ggagtacaag
960	
tgcaaggtct	ccaacaaagg
cctcccgctcc	tccatcgaga
aaaccatctc	caaagccaaa
1020	
gggcagcccc	gagagccaca
ggtgtacacc	ctgcccccat
cccaggagga	gatgaccaag
1080	
aaccaggtca	gcctgacgtg
cctgggtcaaa	ggcttctacc
ccagcgacat	cgccgtggag
1140	
tgggagagca	atgggcagcc
ggagaacaac	tacaagacca
cgctcccgt	gctggactcc
1200	
gacggctcct	tcttcctcta
cagcaggcta	accgtggaca
agagcagatg	gcaggagggg
1260	
aatgtcttct	catgctccgt
gatgcatgag	gctctgcaca
accactacac	acagaagagc
1320	
ctctccctgt	ctctgggtaa
a	
1341	

<210> 140

<211> 1341
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 140
cagggtccagc tgcagcagag cggcccccga ctggtcaaac ccggaacctc cgtgaagatg 60
ccttgtaaag cctcaggata ctttttcacc gattacgtga tctcttgggt caaacagcga 120
acaggacagg gactggagtg gatcggggaa attttcccca gatccggatc tacttactat 180
aacgagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgaca agagctccaa tacagcttac 240
atgcagctgt ctagtgtgac tagtgaagac tcagcagtct atttctgcgc cagggattac 300
tatgggacaa gttttgccat ggactattgg ggacagggca cttccgtgac cgtctcaagc 360
gcctccacca agggcccac cgtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtccctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacgtgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacgtg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctgggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagatg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
10 ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 141
<211> 657
15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

20 <400> 141

gacatcgtga tgacacagtc cccactgtct ctgccgtca ctctgggga gccagcatct 60
 attagttgca agagctccca gagtctgctg aactcacgga ccagaaagaa ttacctggcc 120
 tggatatctgc agaaacccgg acagagccct cagctgctga tctactgggc tagcaccagg 180
 gaatccggag tgccagaccg cttcacagga tcaggaagcg gaaccgattt tacactgaag 240
 atcagccggg tggaggccga agatgtgggc gtctactatt gtaaacagtc cttctatctg 300
 agaacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaaagaa ctgtggcagc accaagcgtc 360
 ttcactctcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacc c tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
 gtcacccatc agggcctgag ctgcccgctc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 142

<211> 657

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 142

gacatcgtga tgtctcagag tccactgtct ctgccagtca cccctggaga gccagcatca 60
 attagctgca agagctccca gagtctgctg aactcacgga caagaaagaa ttacctggcc 120
 tggatatctgc agaaacccgg acagagccct cagctgctga tctactgggc tagcacaagg 180
 gaatccggag tgccagaccg cttcactgga tccggatctg gaaccgattt tacactgaag 240
 atcagccggg tggaggccga agatgtgggc gtctactatt gtaaacagag tttctatctg 300
 agaacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaaagaa ctgtggcagc accaagcgtc 360
 ttcactctcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacc c tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
 gtcacccatc agggcctgag ctgcccgctc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

15

<210> 143

<211> 657

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 143

gatattgtca tgtcacagtc accttcatcc ctggcagtc gcgccggaga aaaagtcact 60
atgtcttgta agtcttcaca gagcctgctg aactcccgga ccagaaagaa ttacctggca 120
tggtatcagc agaagcccg cagctctcct aaactgctga tctactgggc atcaacaagg 180
gagagcggag tgcagaccg cttcacaggc tctgggagtg gaactgattt taccctgaca 240
attagctccg tgcaggccga agacctggct gtctactatt gcaaacagag cttctatctg 300
cgaacttttg gcgggggaac caagctggat atcaaaagaa ctgtggcagc accaagcgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc cgcgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 144
<211> 8
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

10 <400> 144
Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5

15 <210> 145
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 145
Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro
1 5 10 15

Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu
20 25

25 <210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 146
Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5

35 <210> 147
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 147
 Val Gln Ile Ile Asn Lys
 1 5
 5
 <210> 148
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <400> 148
 His Gln Pro Gly Gly Gly
 1 5
 15
 <210> 149
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20
 <400> 149
 His Val Pro Gly Gly Gly
 1 5
 25
 <210> 150
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30
 <400> 150
 His Lys Pro Gly Gly Gly
 1 5
 35
 <210> 151
 <211> 441
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35
 <400> 151

ES 2 848 376 T3

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
180 185 190

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys

ES 2 848 376 T3

```

210                215                220

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
225                230                235                240

Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
                245                250                255

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
                260                265                270

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
                275                280                285

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
                290                295                300

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser
305                310                315                320

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln
                325                330                335

Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
                340                345                350

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn
                355                360                365

Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala
                370                375                380

Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
385                390                395                400

Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser
                405                410                415

Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val
                420                425                430

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
                435                440

```

<210> 152

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

ES 2 848 376 T3

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly
65 70 75 80

Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala
85 90 95

Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys
100 105 110

Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala
115 120 125

Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala
130 135 140

Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro
145 150 155 160

Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr
165 170 175

Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
180 185 190

Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser
195 200 205

Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu
210 215 220

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser

ES 2 848 376 T3

245	250	255
Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro		
260	265	270
Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys		
275	280	285
Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly		
290	295	300
Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg		
305	310	315
Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly		
325	330	335
Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn		
340	345	350
Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro		
355	360	365
Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser		
370	375	380
Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala		
385	390	395
Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu		
405	410	

<210> 153

<211> 410

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

10

ES 2 848 376 T3

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

ES 2 848 376 T3

305					310						315					320
Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Leu	Asp	Asn	Ile	Thr	His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	
				325					330					335		
Asn	Lys	Lys	Ile	Glu	Thr	His	Lys	Leu	Thr	Phe	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	
			340					345					350			
Ala	Lys	Thr	Asp	His	Gly	Ala	Glu	Ile	Val	Tyr	Lys	Ser	Pro	Val	Val	
		355					360					365				
Ser	Gly	Asp	Thr	Ser	Pro	Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	
	370					375					380					
Ser	Ile	Asp	Met	Val	Asp	Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala	Asp	Glu	
385					390					395					400	
Val	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Lys	Gln	Gly	Leu							
				405					410							

<210> 154
<211> 383
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 154
Met  Ala  Glu  Pro  Arg  Gln  Glu  Phe  Glu  Val  Met  Glu  Asp  His  Ala  Gly
 1          5          10          15

Thr  Tyr  Gly  Leu  Gly  Asp  Arg  Lys  Asp  Gln  Gly  Gly  Tyr  Thr  Met  His
 20          25          30

Gln  Asp  Gln  Glu  Gly  Asp  Thr  Asp  Ala  Gly  Leu  Lys  Ala  Glu  Glu  Ala
 35          40          45

Gly  Ile  Gly  Asp  Thr  Pro  Ser  Leu  Glu  Asp  Glu  Ala  Ala  Gly  His  Val
 50          55          60

Thr  Gln  Ala  Arg  Met  Val  Ser  Lys  Ser  Lys  Asp  Gly  Thr  Gly  Ser  Asp
65          70          75          80

Asp  Lys  Lys  Ala  Lys  Gly  Ala  Asp  Gly  Lys  Thr  Lys  Ile  Ala  Thr  Pro
 85          90          95

Arg  Gly  Ala  Ala  Pro  Pro  Gly  Gln  Lys  Gly  Gln  Ala  Asn  Ala  Thr  Arg
 100          105          110

Ile  Pro  Ala  Lys  Thr  Pro  Pro  Ala  Pro  Lys  Thr  Pro  Pro  Ser  Ser  Gly
 115          120          125

```

ES 2 848 376 T3

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
 130 135 140
 Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
 145 150 155 160
 Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
 165 170 175
 Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
 180 185 190
 Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
 195 200 205
 Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
 210 215 220
 Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
 225 230 235 240
 His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
 245 250 255
 Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
 260 265 270
 Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
 275 280 285
 Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
 290 295 300
 Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
 305 310 315 320
 Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
 325 330 335
 Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
 340 345 350
 Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
 355 360 365
 Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 370 375 380

5 <210> 155
 <211> 381
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 155

ES 2 848 376 T3

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly
65 70 75 80

Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala
85 90 95

Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys
100 105 110

Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala
115 120 125

Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala
130 135 140

Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro
145 150 155 160

Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr
165 170 175

Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
180 185 190

Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser
195 200 205

Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu
210 215 220

ES 2 848 376 T3

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
225 230 235 240

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
245 250 255

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro
260 265 270

Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp
275 280 285

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
290 295 300

Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu
305 310 315 320

Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser
325 330 335

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser
340 345 350

Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu
355 360 365

Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 156

<211> 352

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
35 40 45

Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val
50 55 60

ES 2 848 376 T3

Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
 65 70 75 80
 Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
 85 90 95
 Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
 100 105 110
 Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
 115 120 125
 Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
 130 135 140
 Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
 145 150 155 160
 Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
 165 170 175
 Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
 180 185 190
 Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
 195 200 205
 Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
 210 215 220
 Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His
 225 230 235 240
 His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp
 245 250 255
 Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
 260 265 270
 His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr
 275 280 285
 Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val
 290 295 300
 Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser
 305 310 315 320
 Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu
 325 330 335
 Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 340 345 350

5 <210> 157
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Cualquier aminoácido
 10
 <400> 157
 His Xaa Pro Gly Gly Gly
 1 5
 <210> 158
 15 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 158
 tgtaaaacga cggccagt 18
 25 <210> 159
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 159
 caggaaacag ctatgacc 18
 35 <210> 160
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 160
 45 tgtaaaacga cggccagtat ggctgtccta gggctactct tctgc 45
 <210> 161
 <211> 39
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético
 55 <400> 161
 caggaaacag ctatgaccca gtgtagac agatggggg 39
 <210> 162
 <211> 39
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético
 65

<400> 162
 caggaaacag ctatgaccca gtggatagac cgatggggc 39

5 <210> 163
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético

<400> 163
 caggaaacag ctatgaccca gtggatagac tgatggggg 39

15 <210> 164
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético

<400> 164
 caggaaacag ctatgaccca agggatagac agatggggc 39

25 <210> 165
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético

<400> 165
 35 tgtaaaacga cgccagtat ggatttcag gtcagatta tcagcttc 48

<210> 166
 <211> 38
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: cebador sintético

45 <400> 166
 caggaaacag ctatgaccac tggatggtgg gaagatgg 38

<210> 167
 <211> 101
 50 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 167

ES 2 848 376 T3

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Pro
100

<210> 168

<211> 101

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 168

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Tyr Leu Arg
100

<210> 169

<211> 98

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 848 376 T3

<400> 169

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

Ser Val Lys Met Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

5 Ala Arg

<210> 170

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 170

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

15 <210> 171

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <400> 171

ES 2 848 376 T3

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

5 <210> 172
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 172

ES 2 848 376 T3

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	1	5	10	15
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	20	25	30	
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	35	40	45	
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	65	70	75	80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95	
Lys	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	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	180	185	190	

ES 2 848 376 T3

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

<210> 173

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

10

ES 2 848 376 T3

85										90					95				
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro				
			100				105						110						
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys				
			115				120						125						
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val				
			130				135						140						
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp				
			145				150						160						
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe				
			165						170						175				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp				
			180						185						190				
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu				
			195						200						205				
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg				
			210						215						220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys				
			225						235						240				
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp				
			245						250						255				
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys				
			260						265						270				
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser				
			275						280						285				
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser				
			290						295						300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser				
			305						315						320				
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys													
			325																

<210> 174
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174
Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Val Thr Gly
1 5 10 15
Val Gln Ser

<210> 175
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 175
 Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Ser Gly Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 10
 <210> 176
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 176
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 15
 Leu Gln Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 20
 <210> 177
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 177

ES 2 848 376 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo anti-tau humanizado en el que la secuencia de la región variable de cadena pesada comprende SEC ID nº 16, la secuencia de la región variable de cadena ligera comprende SEC ID nº 26, y en el que el anticuerpo es del isotipo IgG1 o IgG4.
2. Anticuerpo anti-tau según la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo comprende:
 - a. una cadena pesada que presenta una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 31 o 46; y
 - b. una cadena ligera que presenta una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 57 o 58.
3. Anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho anticuerpo es producido de manera recombinante en una estirpe celular de ovario de hámster chino (CHO).
4. Composición farmacéutica que comprende el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo, diluyente, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable.
5. Composición según la reivindicación 4 que comprende además un segundo agente terapéutico.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que el segundo agente terapéutico y el anticuerpo están conjugados químicamente.
7. Composición según la reivindicación 5 o 6, en la que el segundo agente terapéutico es útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y en la que el segundo agente terapéutico es seleccionado de entre uno o más de péptidos de tau, péptidos de beta-amiloide, péptidos de beta amiloide N-terminales, toxina diftérica mutada; otros anticuerpos anti-tau, anticuerpos contra beta-amiloide, bapineuzumab, solaneuzumab, gantenerumab, crenezumab, inmunoglobulina IVIG, otras terapias de inmunización que seleccionan como diana los oligómeros de Abeta, compuestos que evitan la hiperfosforilación de tau, terapias de inmunización activa y pasiva que seleccionan como diana los agregados de tau, inhibidores de la agregación de amiloide-beta, tramiprosato, inhibidores de gamma-secretasa, semagacestat, moduladores de gamma-secretasa, tarenflurbilo, inhibidores de acetilcolinesterasa, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, suplementos nutritivos, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), memantina, inhibidores de la reparación del ADN, pirencepina o un metabolito de la misma, quelantes de metal de transición, factores de crecimiento, hormonas, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), antioxidantes, agentes hipolipemiantes, inhibidores de fosfodiesterasa selectivos, inhibidores de la agregación de tau, inhibidores de proteína cinasas, inhibidores de fármacos antidisfunción mitocondrial, neurotrofinas, inhibidores de proteínas de choque térmico, inhibidores de fosfolipasa asociada a lipoproteína A2, un compuesto antiapoptótico, un quelante de metal, un inhibidor de la reparación del ADN, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), un activador de secretasa, un inhibidor de beta-secretasa, un inhibidor de gamma-secretasa, un péptido de beta-amiloide, un anticuerpo anti-beta-amiloide, un neurotransmisor, un disyuntor de lámina beta, una molécula antiinflamatoria, inhibidores de BACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa, inhibidores de gamma-secretasa, moduladores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agentes antiinflamatorios no esteroides, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, anticuerpos anti-amiloide, vitamina E, agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos, agonistas inversos del receptor CB1, antagonistas del receptor CB1, un antibiótico, secretagogos de la hormona del crecimiento, antagonistas de histamina H3, agonistas de AMPA, inhibidores de PDE4, agonistas inversos GABAA, inhibidores de la agregación de amiloide, inhibidores de la glucógeno sintetasa cinasa beta, promotores de la actividad de alfa secretasa, inhibidores de PDE-10, inhibidores de la absorción de colesterol, y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
8. Reactivo de diagnóstico que comprende el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo, diluyente, excipiente o estabilizador.
9. Inmunoconjugado que presenta la fórmula (A)-(L)-(C), en el que: (A) es un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; (L) es un enlazador; y (C) es un agente; y en el que dicho enlazador (L) enlaza (A) a (C).
10. Molécula de ácido nucleico que codifica cualquiera de los anticuerpos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
11. Vector que comprende un ácido nucleico según la reivindicación 10.
12. Célula hospedadora que comprende un vector según la reivindicación 11.
13. Anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 para la utilización en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía en un sujeto que presenta la enfermedad de Alzheimer u otra tauopatía.

14. Anticuerpo para la utilización según la reivindicación 13, en el que se administra de manera concurrente o secuencialmente a dicho sujeto una cantidad eficaz de por lo menos un agente terapéutico adicional.

5 15. Anticuerpo para la utilización según la reivindicación 14, en el que al agente terapéutico adicional se selecciona de entre uno o más de péptidos de tau, péptidos de beta-amiloide, péptidos de beta amiloide N-terminales, toxina diftérica mutada; otros anticuerpos anti-tau, anticuerpos contra beta-amiloide, bapineuzumab, solaneuzumab, gantenerumab, crenezumab, inmunoglobulina IVIG, otras terapias de inmunización que seleccionan como diana los oligómeros de Abeta, compuestos que evitan la hiperfosforilación de tau, terapias de inmunización activa y
 10 pasiva que seleccionan como diana los agregados de tau, inhibidores de la agregación de amiloide-beta, tramiprosato, inhibidores de gamma-secretasa, semagacestat, moduladores de gamma-secretasa, tarenflurbilo, inhibidores de acetilcolinesterasa, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, suplementos nutritivos, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), memantina, inhibidores de la reparación del ADN, pirencepina o un metabolito de la misma, quelantes de metal de transición, factores de crecimiento, hormonas, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), antioxidantes, agentes hipolipemiantes, inhibidores de
 15 fosfodiesterasa selectivos, inhibidores de la agregación de tau, inhibidores de proteína cinasas, inhibidores de fármacos antidisfunción mitocondrial, neurotrofinas, inhibidores de proteínas de choque térmico, inhibidores de fosfolipasa asociada a lipoproteína A2, un compuesto antiapoptótico, un quelante de metal, un inhibidor de la reparación del ADN, ácido 3-amino-1-propansulfónico (3APS), 1,3-propandisulfonato (1,3PDS), un activador de secretasa, un inhibidor de beta-secretasa, un inhibidor de gamma-secretasa, un péptido de beta-amiloide, un
 20 anticuerpo anti-beta-amiloide, un neurotransmisor, un disyuntor de lámina beta, una molécula antiinflamatoria, inhibidores de BACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa, inhibidores de gamma-secretasa, moduladores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agentes antiinflamatorios no esteroides, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, anticuerpos anti-amiloide, vitamina E, agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos, agonistas inversos del receptor CB1, antagonistas del receptor CB1, un antibiótico,
 25 secretagogos de la hormona del crecimiento, antagonistas de histamina H3, agonistas de AMPA, inhibidores de PDE4, agonistas inversos GABAA, inhibidores de la agregación de amiloide, inhibidores de la glucógeno sintetasa cinasa beta, promotores de la actividad de alfa secretasa, inhibidores de PDE-10, inhibidores de la absorción de colesterol, y cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

FIG. 1

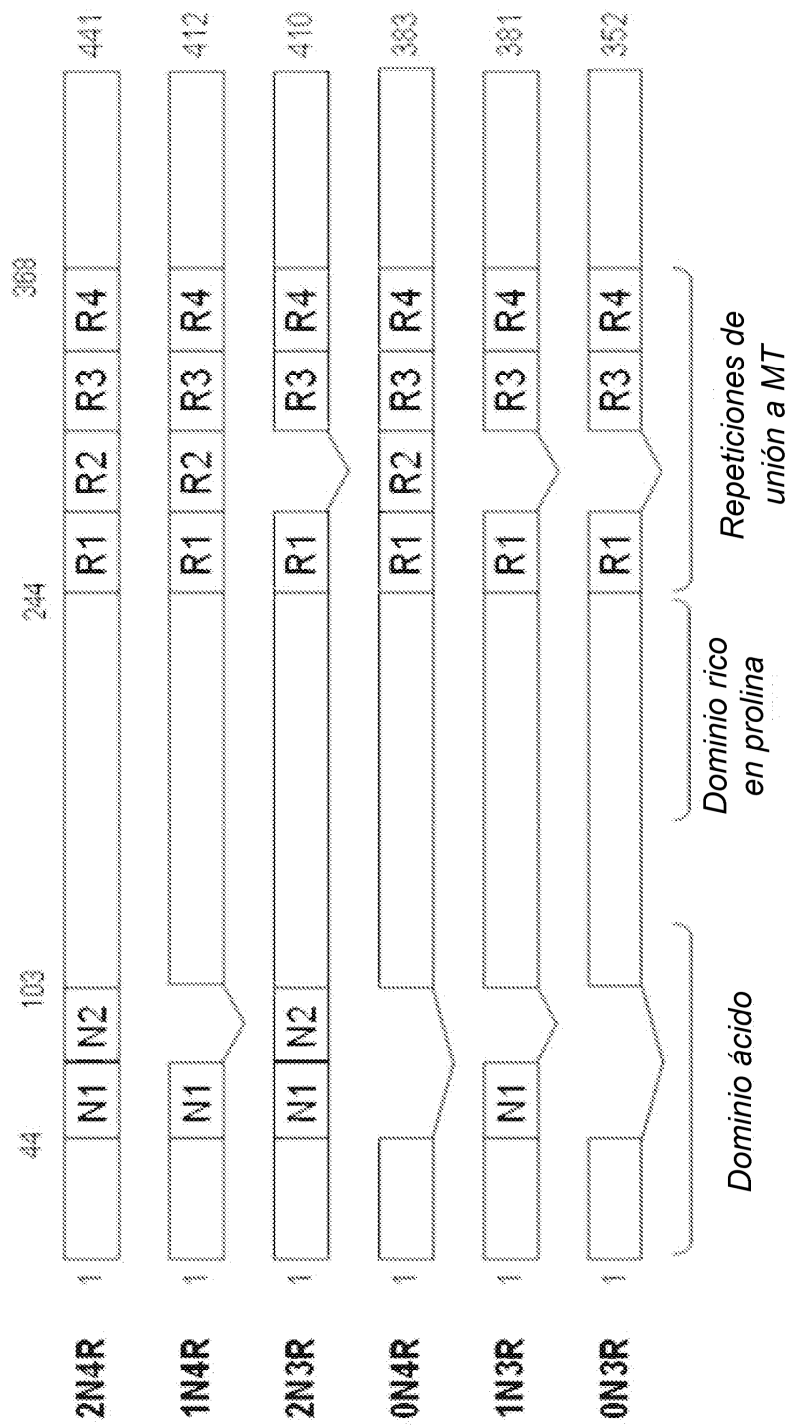


FIG. 2

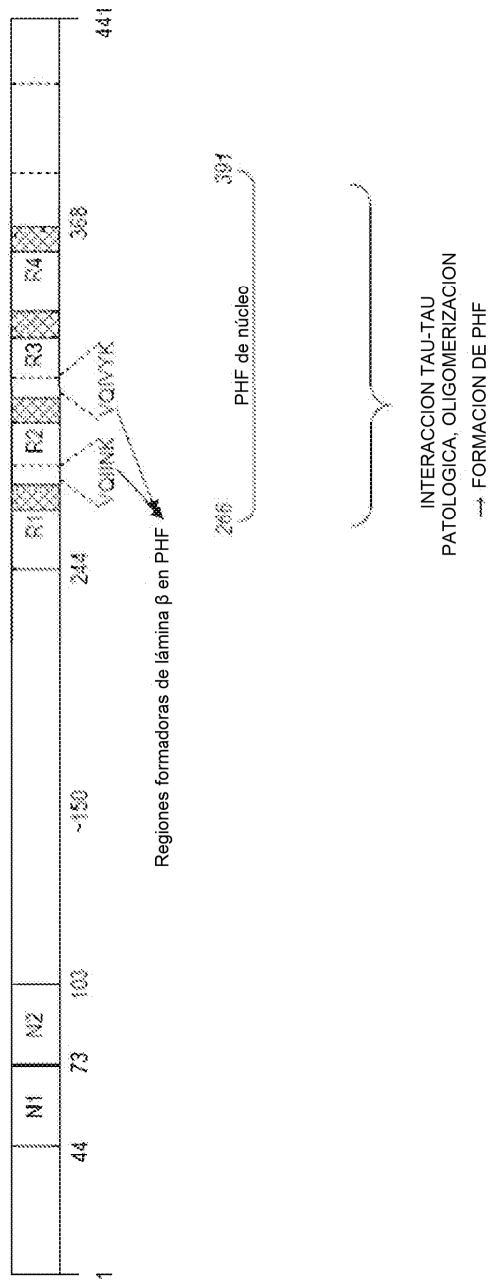


FIG. 3

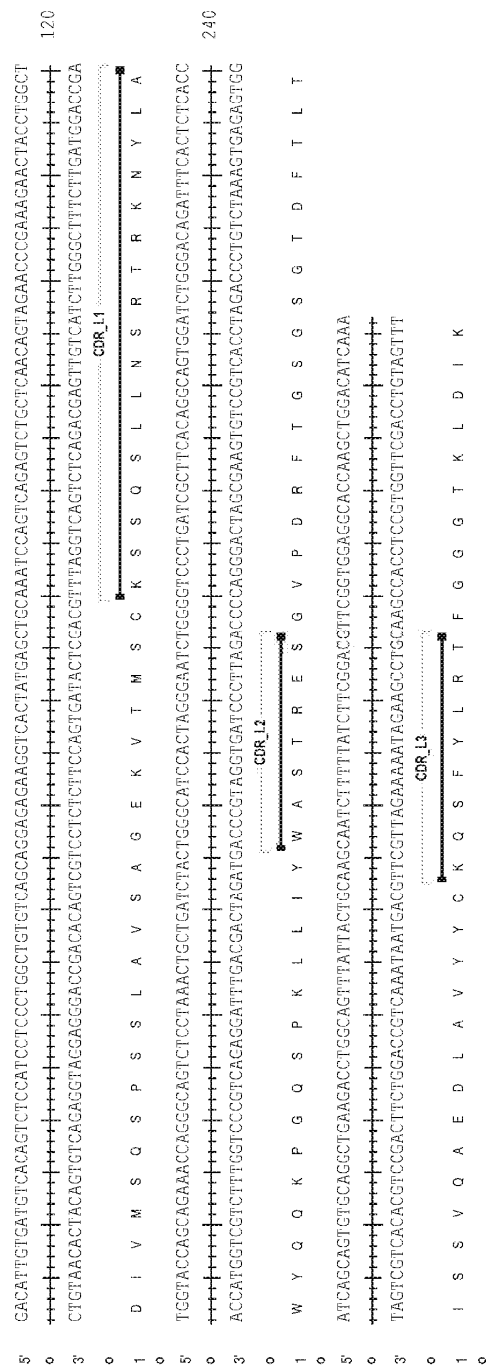
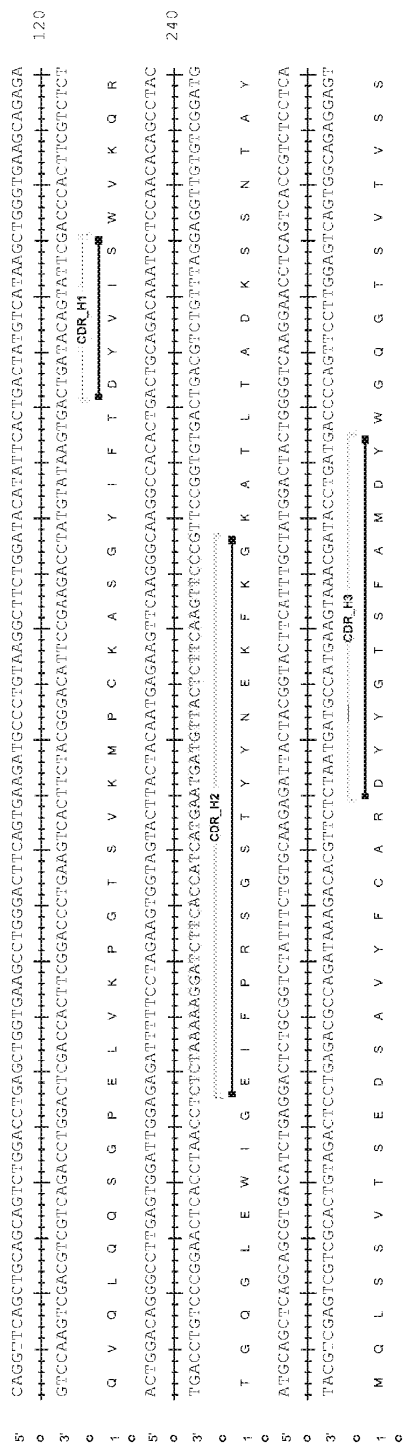


FIG. 4



DC8E8_VK

V-REGIONS más cercanas (evaluadas a partir del primer nucleótido de la V-REGION hasta el 2^{do} codón Cys más 15 nt de la CDR3-IMGT)

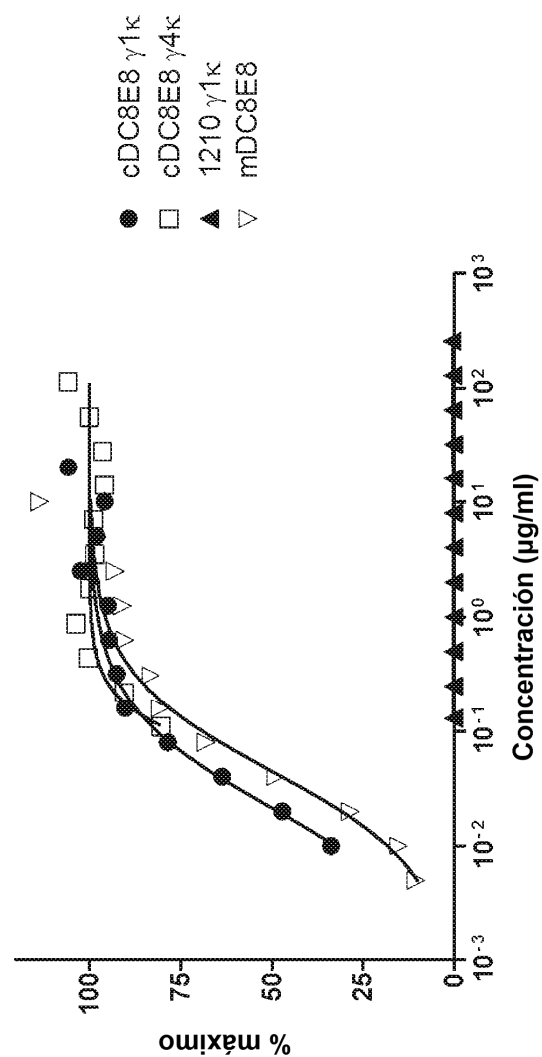
		Puntuación	Identidad
Y15982	Musmus IGV8-21*01 F	1453	98.99% (294/297 nt)
L17135	Musmus IGV8-28*02 F	1264	91.92% (273/297 nt)
Y15980	Musmus IGV8-19*01 F	1255	91.58% (272/297 nt)
AJ235948	Musmus IGV8-30*01 F	1255	91.25% (271/297 nt)
AJ235947	Musmus IGV8-28*01 F	1228	90.57% (269/297 nt)

DC8E8_VH

V-REGIONS más cercanas (evaluadas a partir del primer nucleótido de la V-REGION hasta el 2^{do} codón de Cys)

	Puntuación	Identidad
AC160990	Musmus IGHV1-81*01 F	1237 92.36% (266/288 nt)
AC160473	Musmus IGHV1-77*01 F	1219 91.67% (264/288 nt)
AC160990	Musmus IGHV1-83*01 P	1210 91.32% (263/288 nt)
AC160473	Musmus IGHV1-75*01 F	1192 90.62% (261/288 nt)
X02064	Musmus IGHV1-54*02 F	1174 89.93% (259/288 nt)

FIG. 7



CE50 (μg/ml)			
cDC8E8 $\gamma 1\kappa$	cDC8E8 $\gamma 4\kappa$	mDC8E8	1210 $\gamma 1\kappa$
0.02144	0.05074	0.04480	NA

FIG. 8

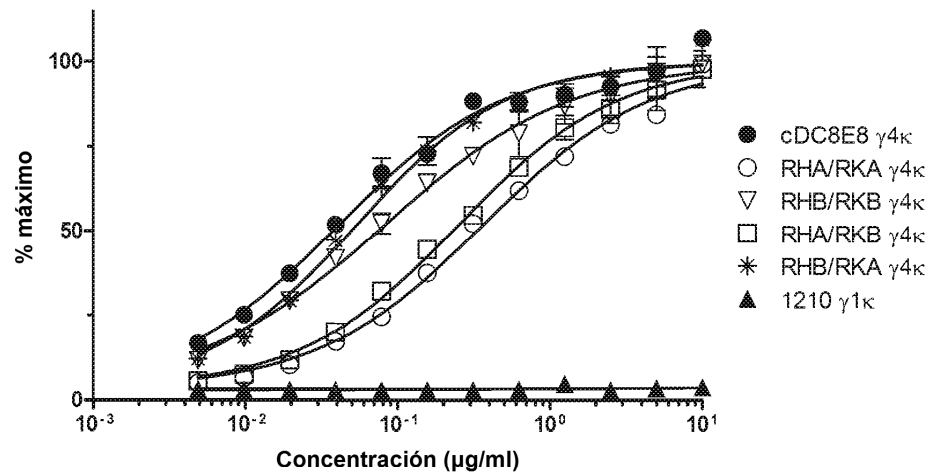
[illegible]

FIG. 9

Numero de Kabat *****	*****	*****	*****	*****	*****
DC8E8_Kappa	DIVMSQPSSEIAYSAAGEKVTMSCKasegillnsrttknylhwYQKPKQSPKLIYwastresGVPRDTGSGCHDFTLAISSVQAEHLAVYICqsfylttFGGTHIDIK				
X72449	DIVMTQPSLSLEPVTGEPASISCrssqsilnlnghvnylhwYLOKPKQSPQILLIYqsnrasGVPRDTGSGCHDFTLKISRVEAEDEVWYICqsalqpwIQQGTKEIK				
RKA	DIVMTQPSLSLEPVTGEPASISCrssqsilnlnsttknylhwYLOKPKQSPQILLIYwastresGVPRDTGSGCHDFTLKISRVEAEDEVWYICqsfylttFGGTHIDIK				
RKB	DIVMSQPSLSLEPVTGEPASISCrssqsilnlnsttknylhwYLOKPKQSPQILLIYwastresGVPRDTGSGCHDFTLKISRVEAEDEVWYICqsfylttFGGTHIDIK				

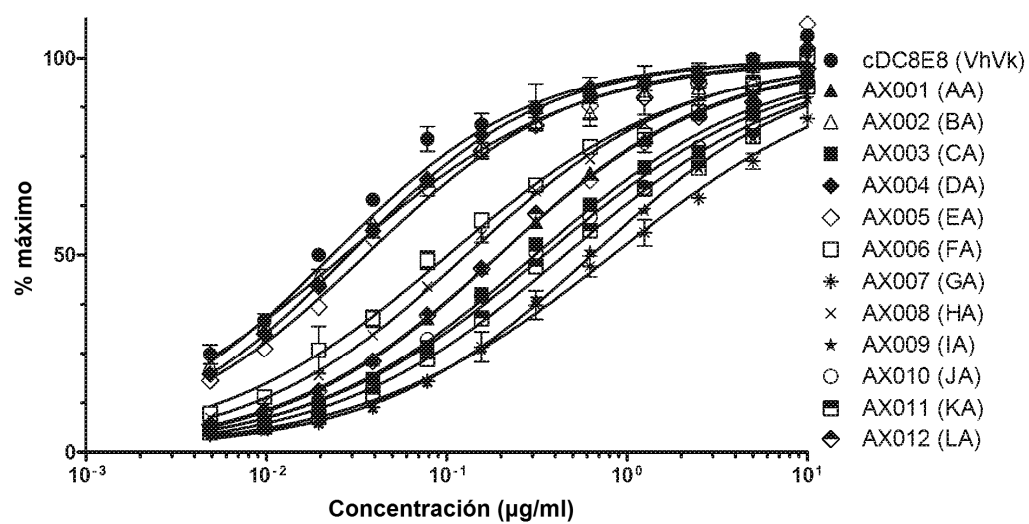
FIG. 10

Fig.10



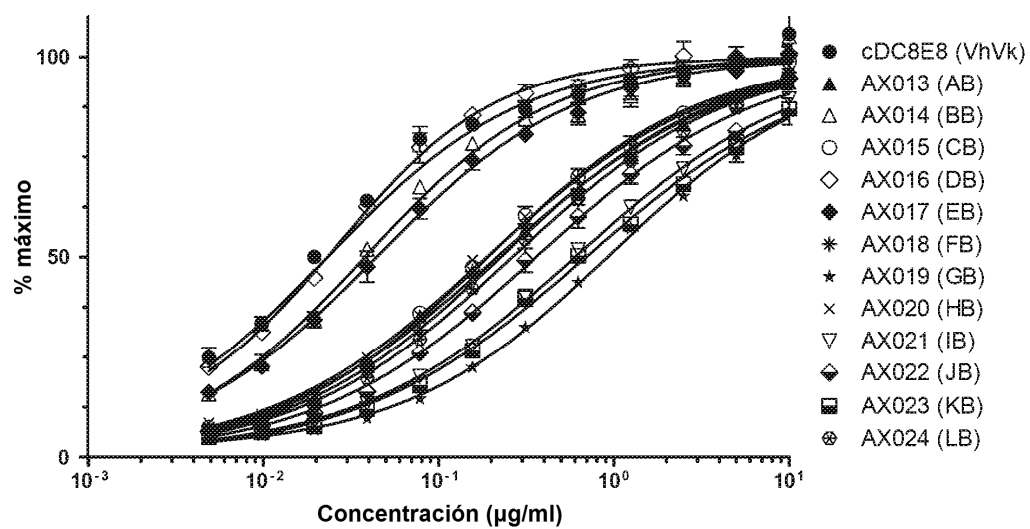
	CE50 ($\mu\text{g/ml}$)					
	cDC8E8	RHA/RKA	RHB/RKB	RHA/RKB	RHB/RKA	1210 $\gamma 1\kappa$
$\gamma 1\kappa$	0.02915	0.1884	0.02694	0.2216	0.07770	NA
$\gamma 4\kappa$	0.04068	0.3596	0.08151	0.2479	0.05328	NA

FIG. 11



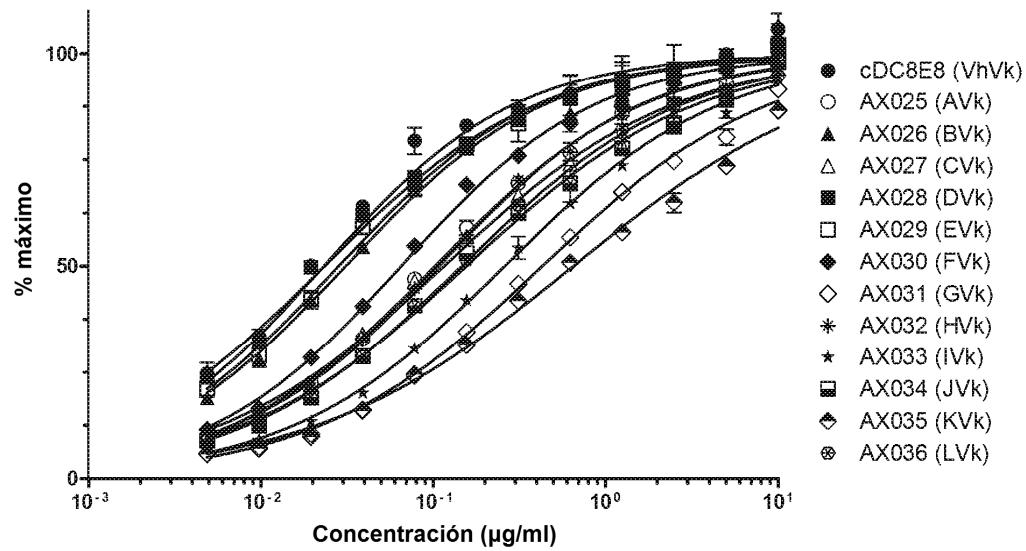
Nombre	Composición de la cadena		CE50 (µg/ml)
cDC8E8	VH	VK	0.0199
AX001	RHA	RKA	0.1951
AX002	RHB	RKA	0.0271
AX003	RHC	RKA	0.3083
AX004	RHD	RKA	0.0285
AX005	RHE	RKA	0.0356
AX006	RHF	RKA	0.1015
AX007	RHG	RKA	0.8311
AX008	RHH	RKA	0.1286
AX009	RHI	RKA	0.6491
AX010	RHJ	RKA	0.3471
AX011	RHK	RKA	0.4510
AX012	RHL	RKA	0.1945

FIG. 12



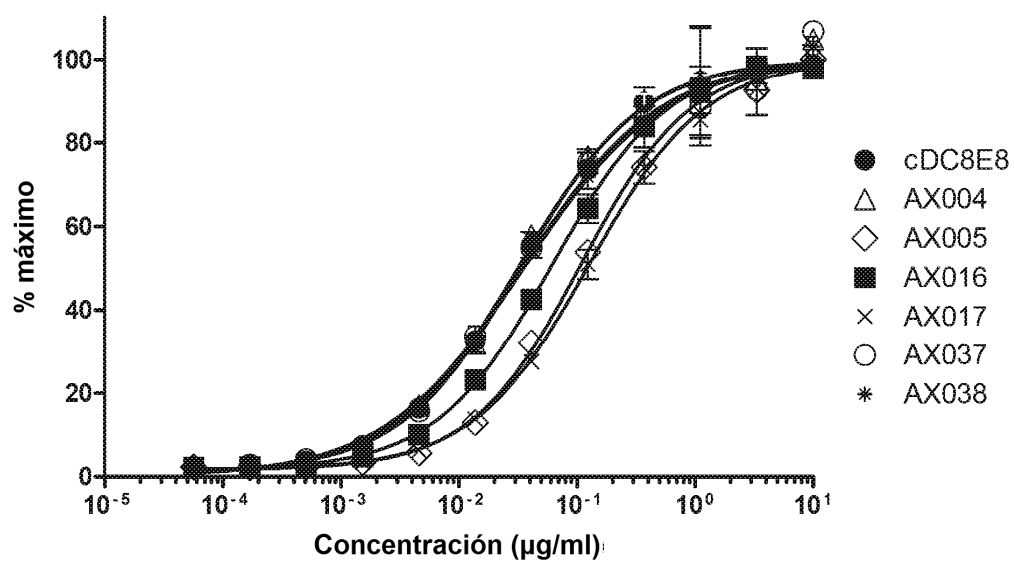
Nombre	Composición de la cadena		CE50 (µg/ml)
cDC8E8	VH	VK	0.0199
AX013	RHA	RKB	0.2152
AX014	RHB	RKB	0.0379
AX015	RHC	RKB	0.1907
AX016	RHD	RKB	0.0262
AX017	RHE	RKB	0.0443
AX018	RHF	RKB	0.2264
AX019	RHG	RKB	0.9673
AX020	RHH	RKB	0.1877
AX021	RHI	RKB	0.6141
AX022	RHJ	RKB	0.3593
AX023	RHK	RKB	0.6941
AX024	RHL	RKB	0.2634

FIG. 13



Nombre	Composición de la cadena		CE50 (µg/ml)
cDC8E8	VH	VK	0.0199
AX025	RHA	Vk	0.1024
AX026	RHB	Vk	0.0310
AX027	RHC	Vk	0.1156
AX028	RHD	Vk	0.0234
AX029	RHE	Vk	0.0283
AX030	RHF	Vk	0.0652
AX031	RHG	Vk	0.4299
AX032	RHH	Vk	0.1126
AX033	RHI	Vk	0.2599
AX034	RHJ	Vk	0.1556
AX035	RHK	Vk	0.6510
AX036	RHL	Vk	0.1463

FIG. 14



Nombre	Composición de la cadena		CE50 (µg/ml)
cDC8E8	VH	VK	0.0338
AX004	RHD	RKA	0.0322
AX005	RHE	RKA	0.1074
AX016	RHD	RKB	0.0615
AX017	RHE	RKB	0.1265
AX037	RHM	RKA	0.0346
AX038	RHM	RKB	0.0352

FIG. 15

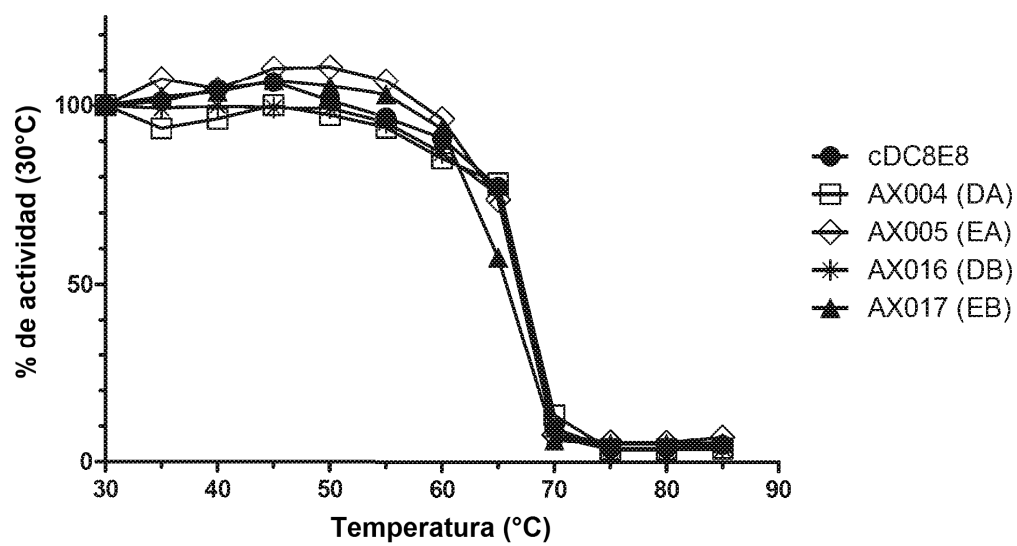
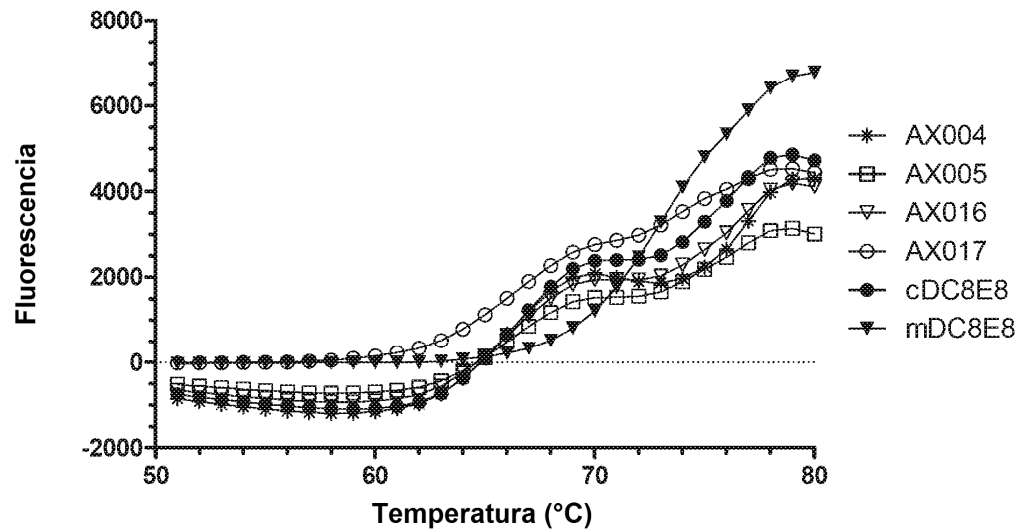
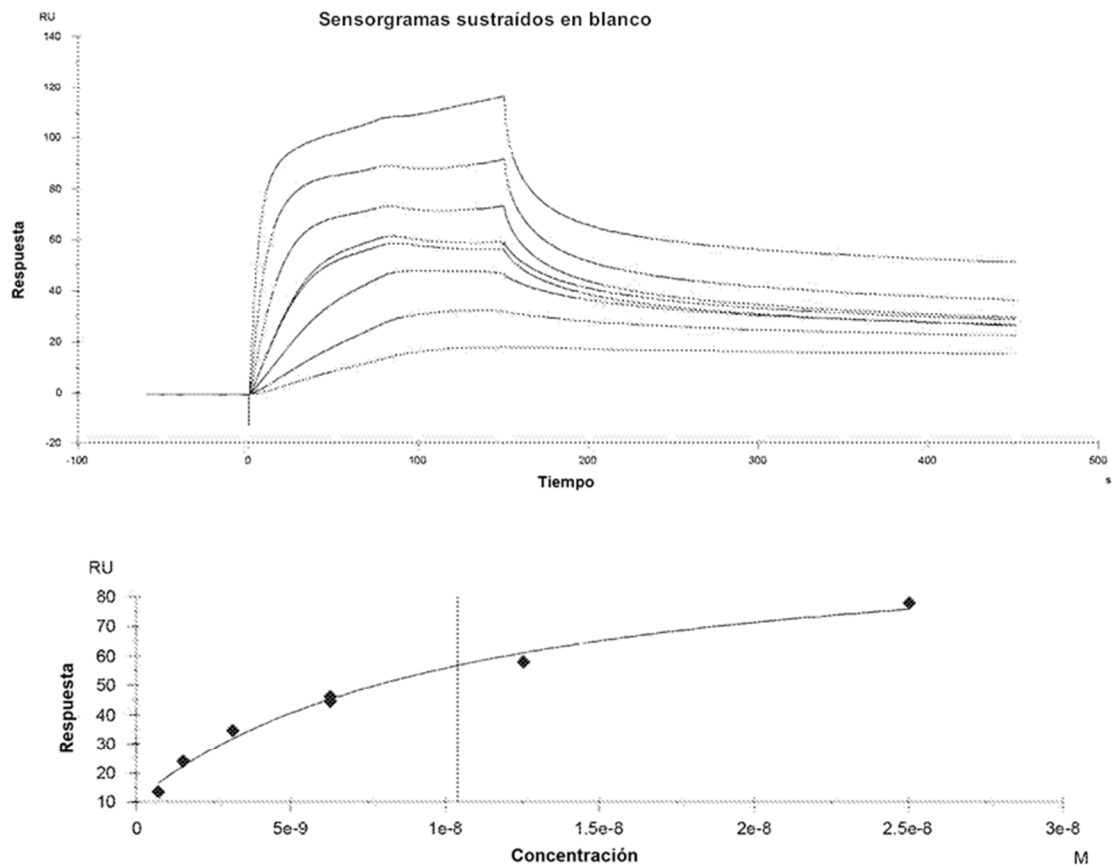


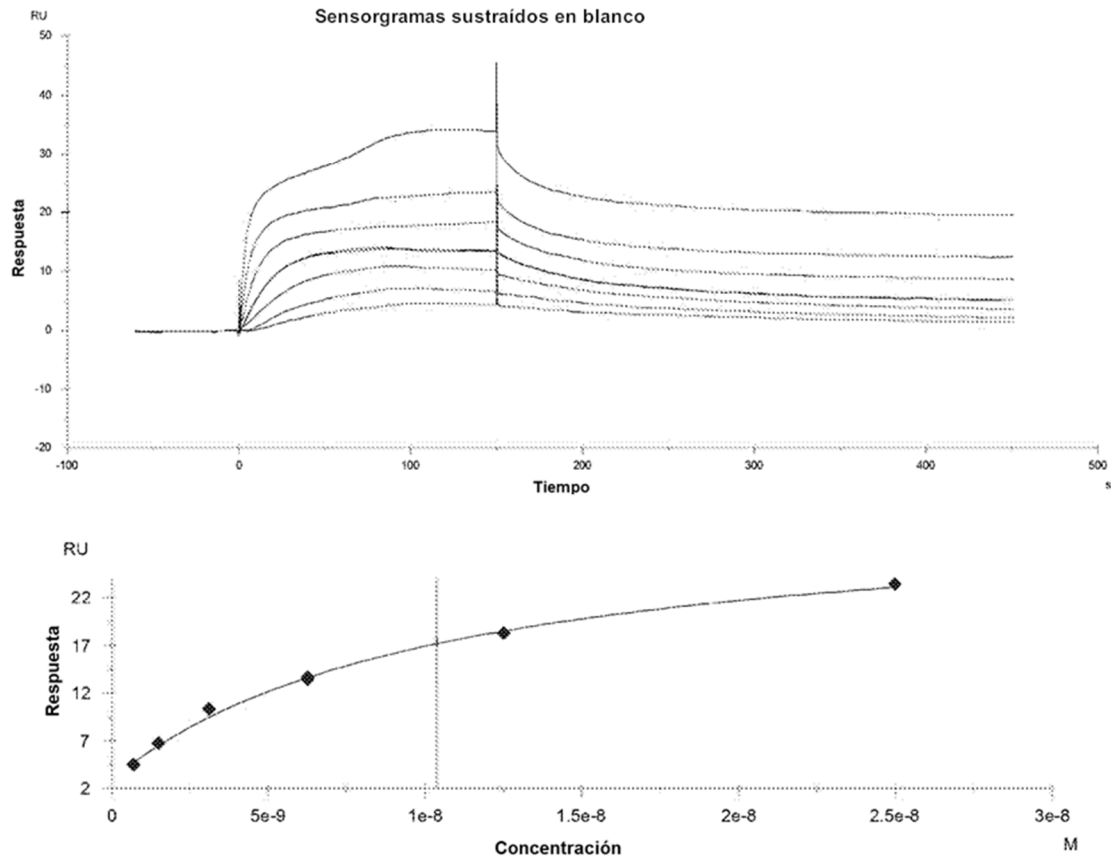
FIG. 16

	AX004	AX005	AX016	AX017	cDC8E8	mDC8E8
T_m (redondeada)	70	70	70	69	70	73
Máxima	4300.9046	3135.43837	4187.99894	4529.31902	4857.25689	6791.01988
Minima	-1193.26152	-725.47317	-936.2542	-28.01788	-1098.6411	-25.13077
Max - Min	5494.16612	3860.91154	5124.25314	4557.3369	5955.89801	6816.15065
Pendiente	4.414670596	3.678766181	3.965288376	3.348855489	3.62506314	2.02029628

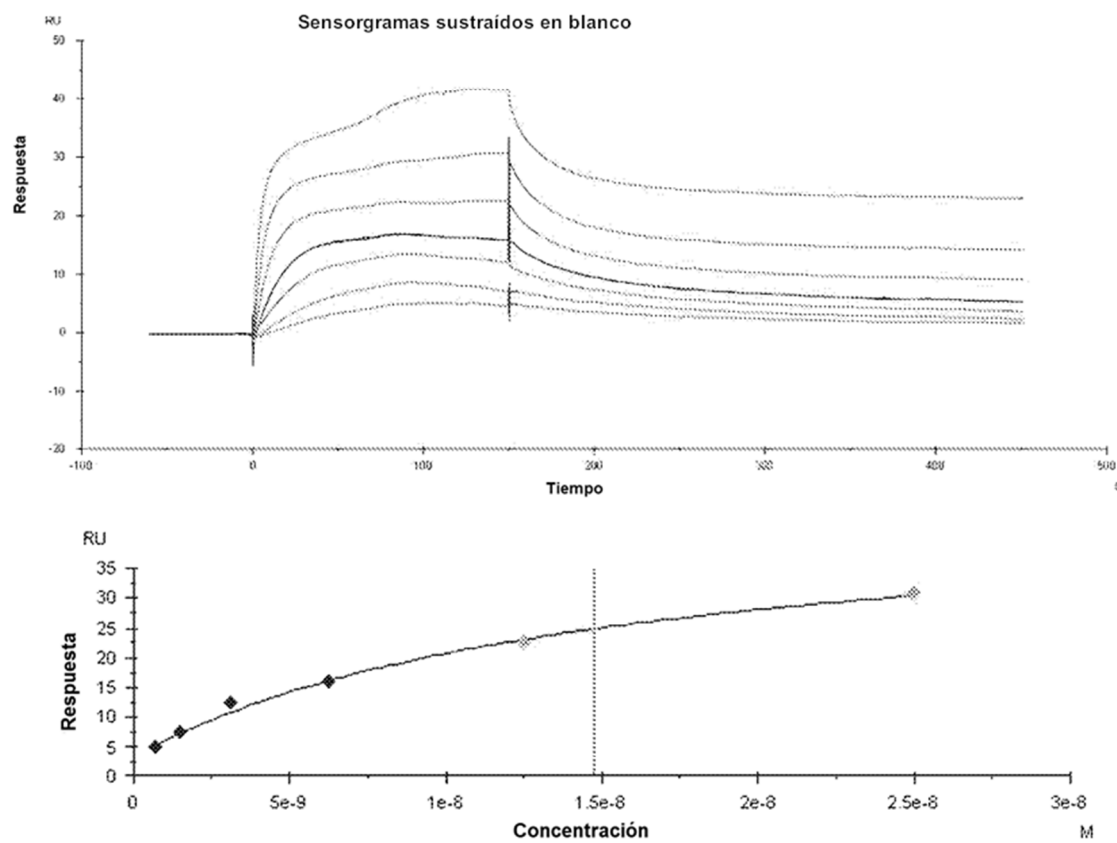
FIG. 17



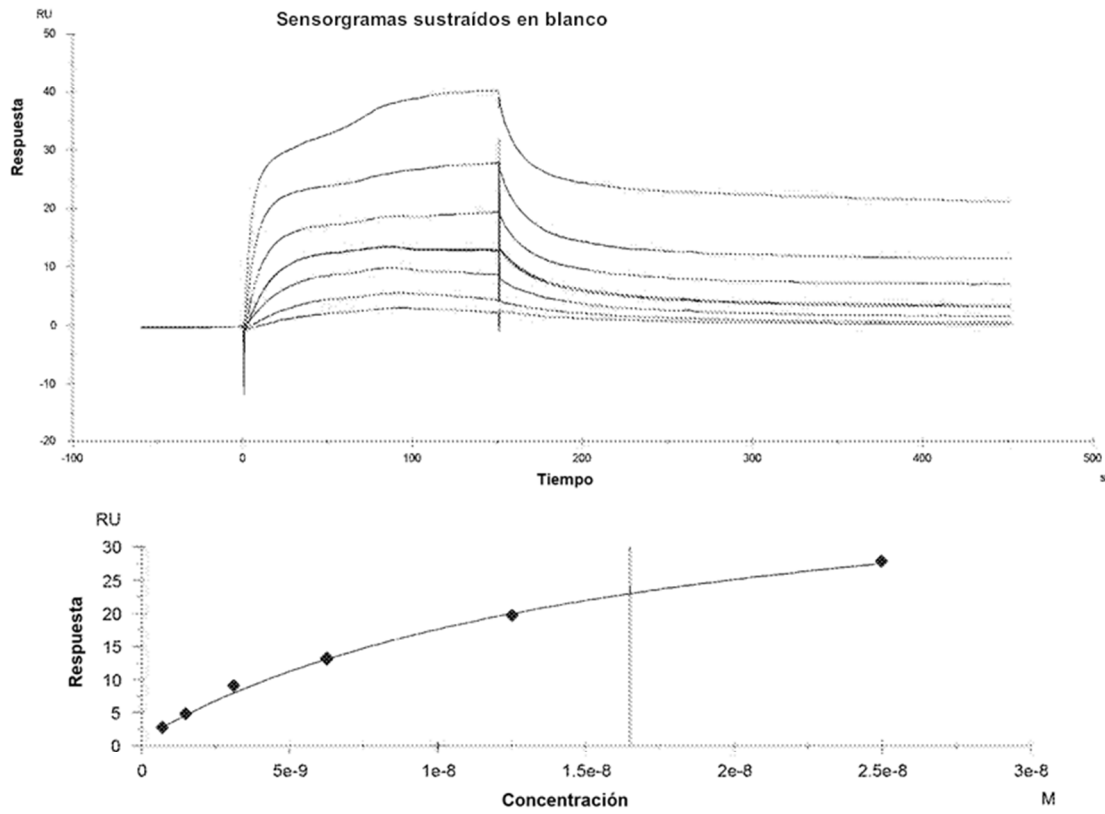
KD (M)	Rmax (RU)	desfase (RU)	Chi ² (RU ²)
1.040x10 ⁻⁸	92.43	10.61	8.39

FIG. 18

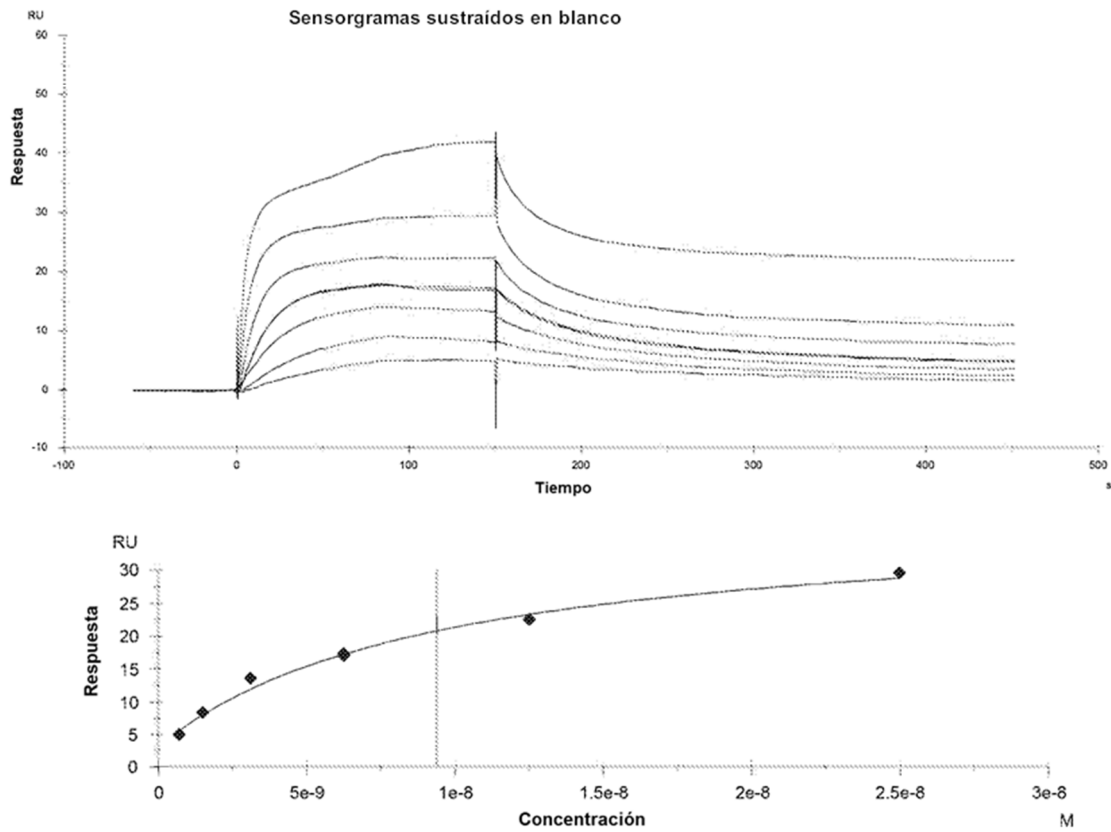
KD (M)	Rmax (RU)	desfase (RU)	Chi ² (RU ²)
1.037x10 ⁻⁸	28.56	2.921	0.226

FIG. 19

KD (M)	Rmax (RU)	desfase (RU)	Chi ² (RU ²)
1.473×10^{-8}	43.02	3.320	0.668

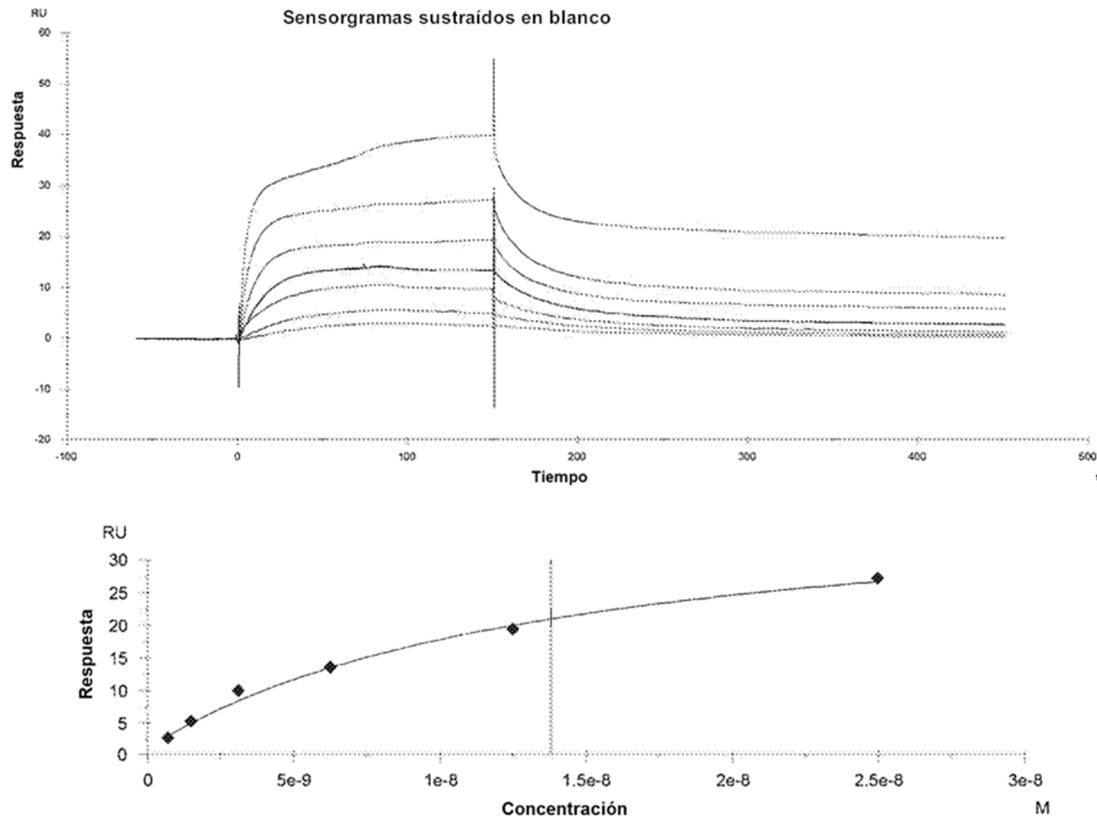
FIG. 20

KD (M)	Rmax (RU)	desfase (RU)	Chi ² (RU ²)
1.649×10^{-8}	43.96	1.011	0.292

FIG. 21

KD (M)	Rmax (RU)	desfase (RU)	Chi ² (RU ²)
9.386x10 ⁻⁹	35.18	3.184	0.987

FIG. 22



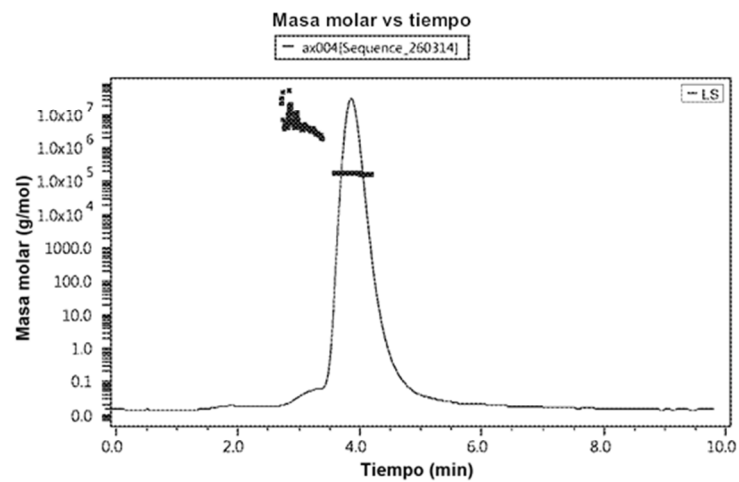
KD (M)	Rmax (RU)	desfase (RU)	Chi ² (RU ²)
1.381x10 ⁻⁸	39.68	1.130	0.685

FIG. 23

	KD (M)	Rmax (RU)	desfase (RU)	Chi ² (RU ²)
mDC8E8	1.040x10 ⁻⁸	92.43	10.61	8.39
cDC8E8	1.037x10 ⁻⁸	28.56	2.921	0.226
AX004	1.473x10 ⁻⁸	43.02	3.320	0.668
AX005	1.649x10 ⁻⁸	43.96	1.011	0.292
AX016	9.386x10 ⁻⁹	35.18	3.184	0.987
AX017	1.381x10 ⁻⁸	39.68	1.130	0.685

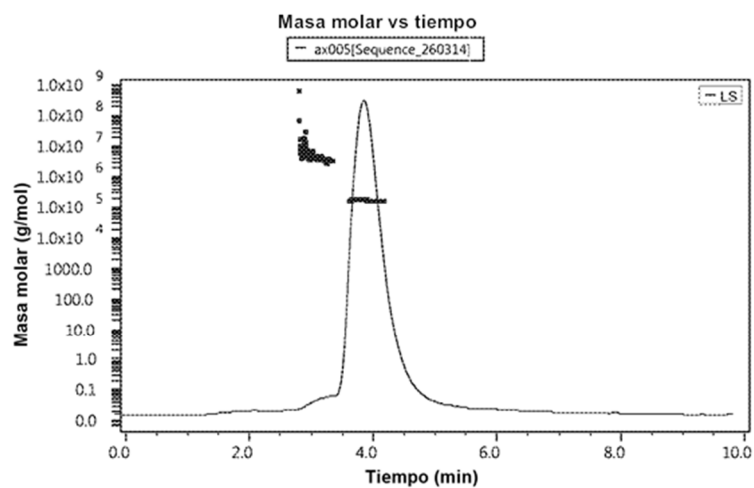
FIG. 24

FIG. 24A



Pico	Mw (kDa)	Polidispersidad	Fracción en masa (%)
1	169.8	1.001	99.6

FIG. 24B



Pico	Mw (kDa)	Polidispersidad	Fracción en masa (%)
1	165.9	1.001	99.7

FIG. 24C

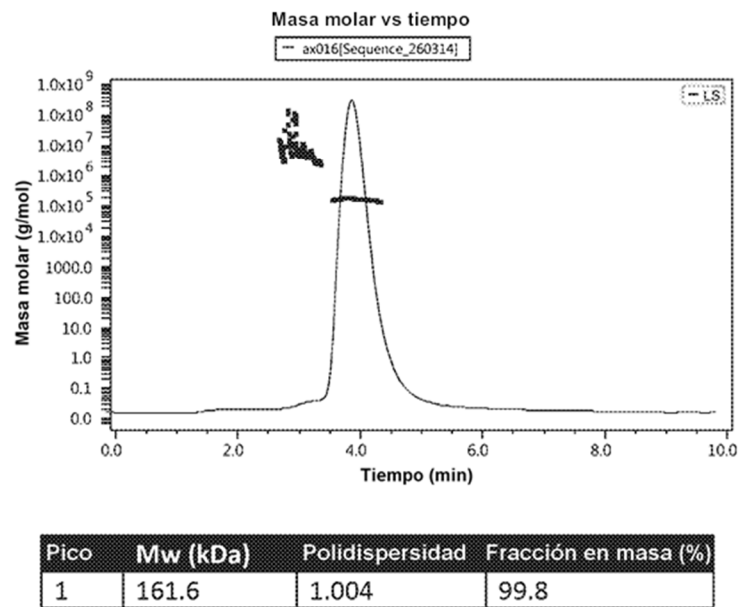


FIG. 24D

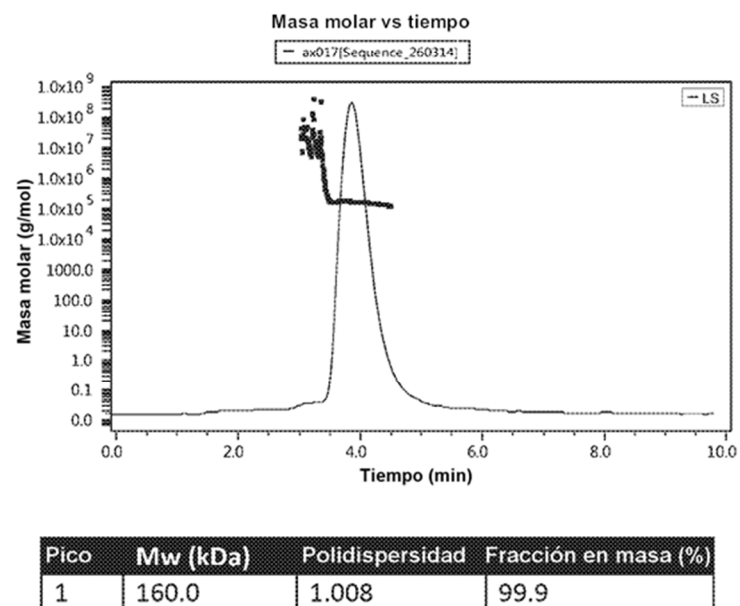
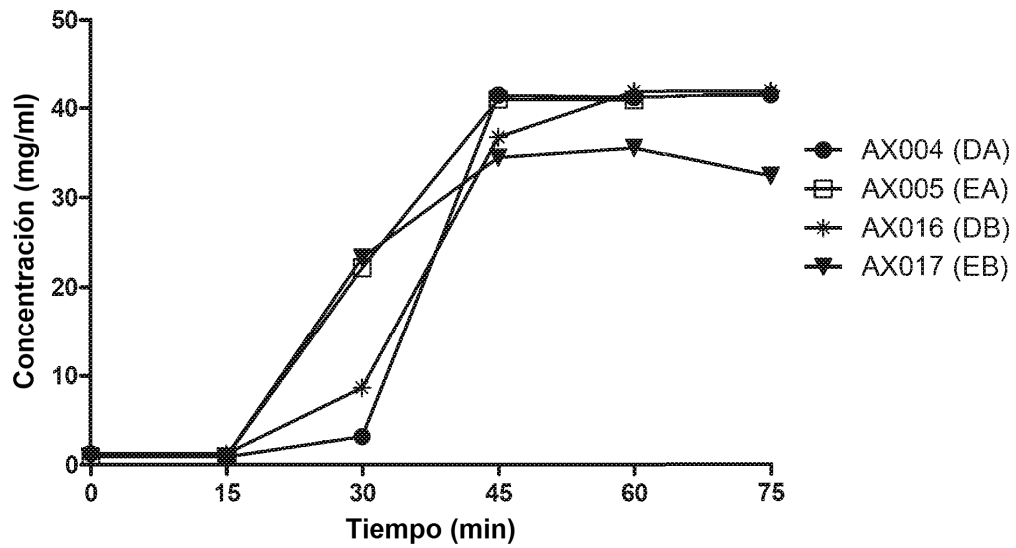
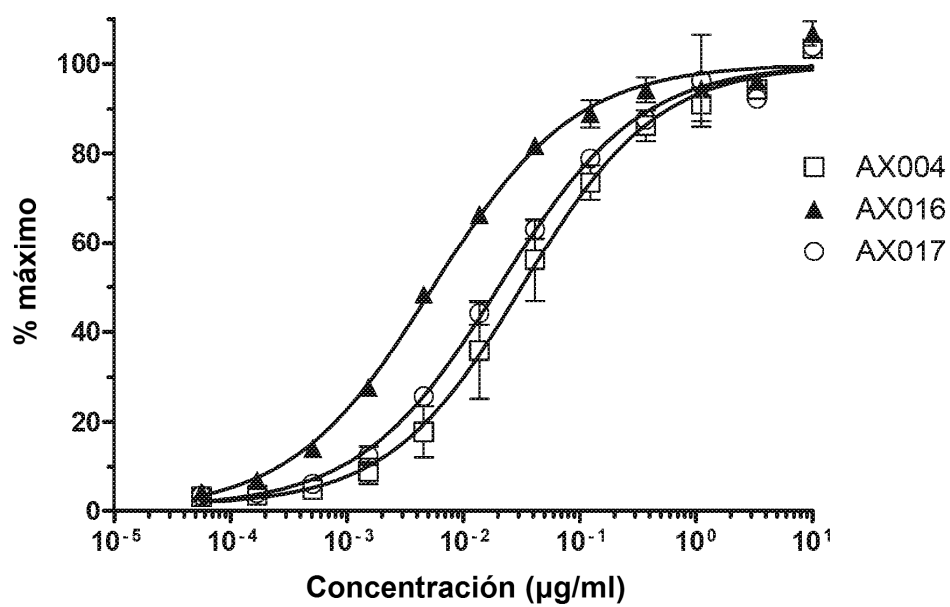


FIG. 25



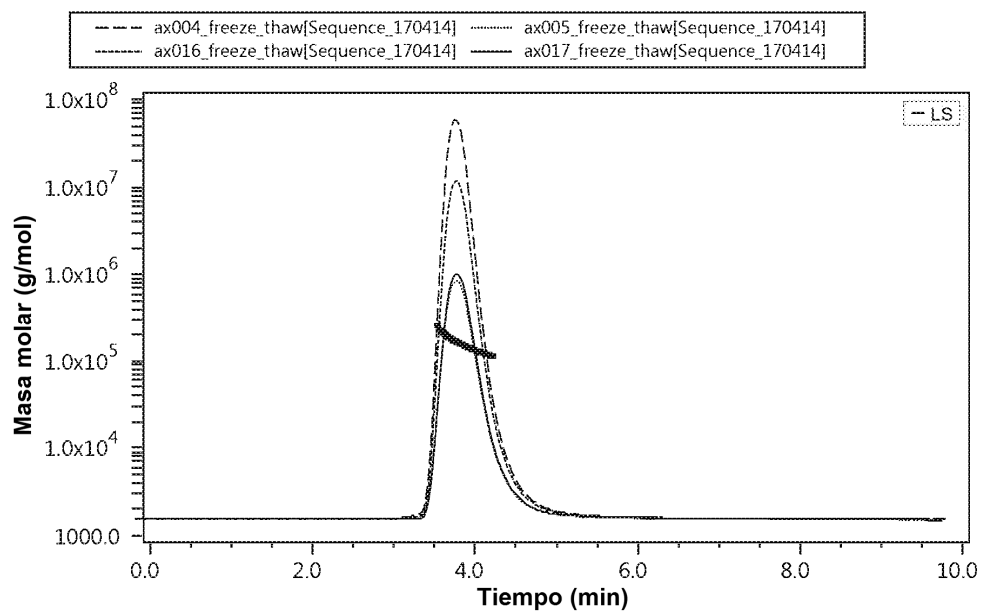
Tiempo (min)	Concentración (mg/ml)			
	AX004	AX005	AX016	AX017
0	1.248	0.935	1.281	0.961
15	0.900	0.906	1.252	0.969
30	3.175	22.156	8.643	23.296
45	41.455	40.965	36.767	34.497
60	41.204	40.906	41.856	35.545
75	41.447	ND	41.864	32.385

FIG. 26



	AX004	AX016	AX017
CE ₅₀	0.03287	0.005483	0.02067

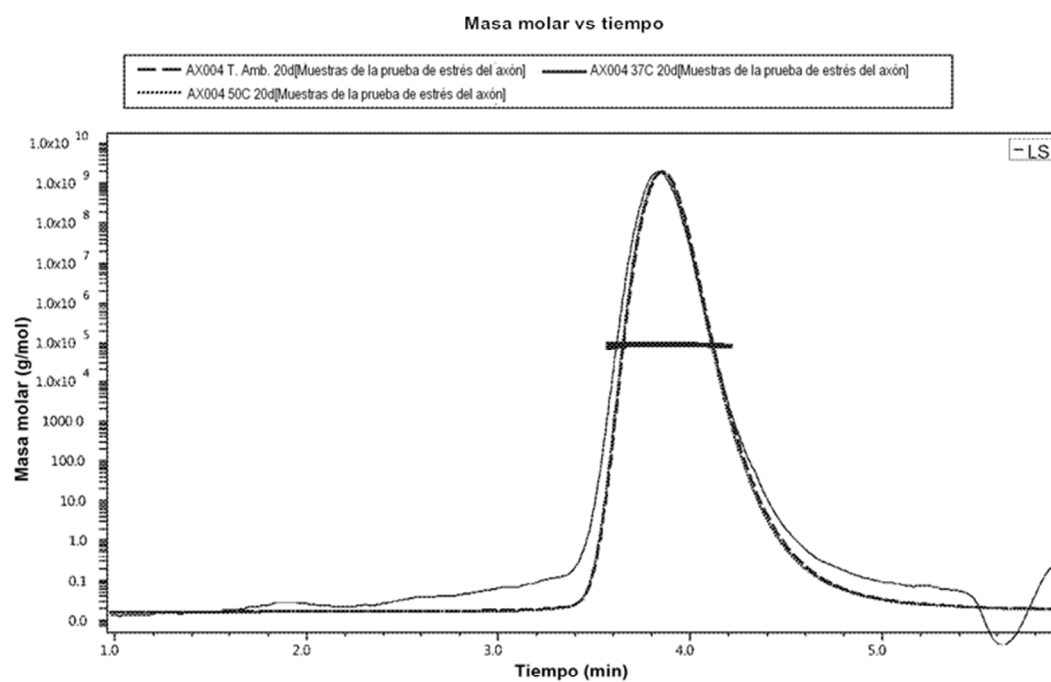
FIG. 27



Muestra	Concentración de la muestra (mg/ml)	Mw (kDa)	Polidispersidad (<1.05 es aceptable)	Fracción en masa (%)
Ax004_freeze_thaw	1.25	160.0 (± 0.3 %)	1.033 (± 0.5 %)	> 99.5
Ax005_freeze_thaw	0.94	159.9 (± 0.3 %)	1.037 (± 0.4 %)	> 99.5
Ax016_freeze_thaw	1.28	157.6 (± 0.3 %)	1.039 (± 0.5 %)	> 99.5
Ax017_freeze_thaw	0.96	155.8 (± 0.3 %)	1.037 (± 0.4 %)	> 99.5

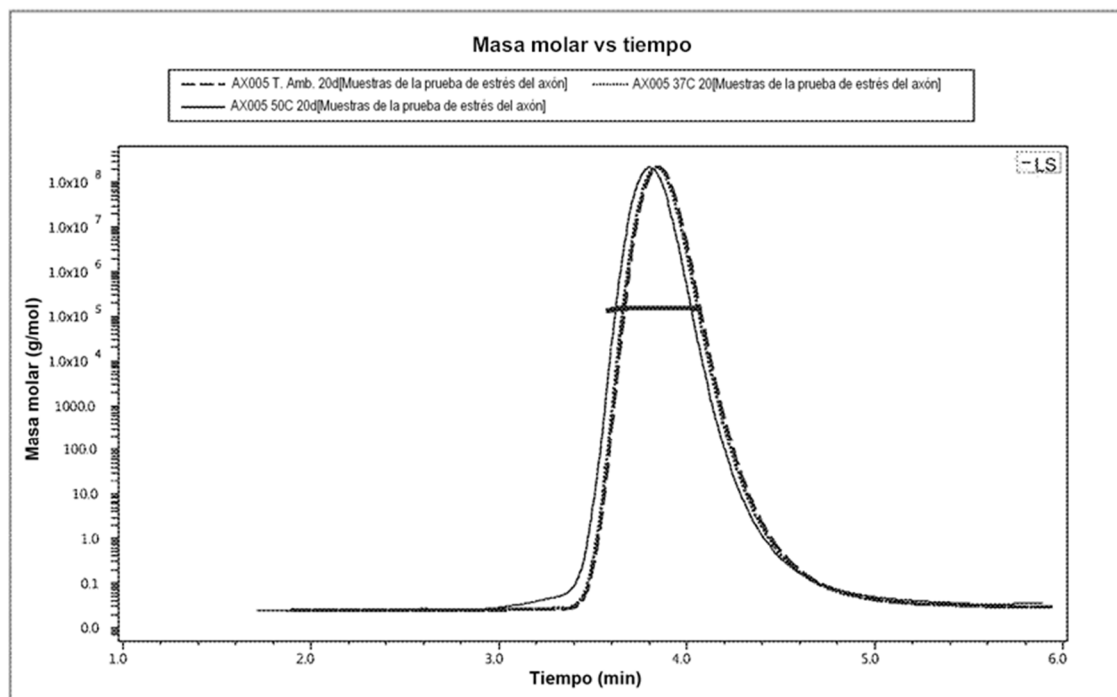
FIG. 28

FIG. 28A



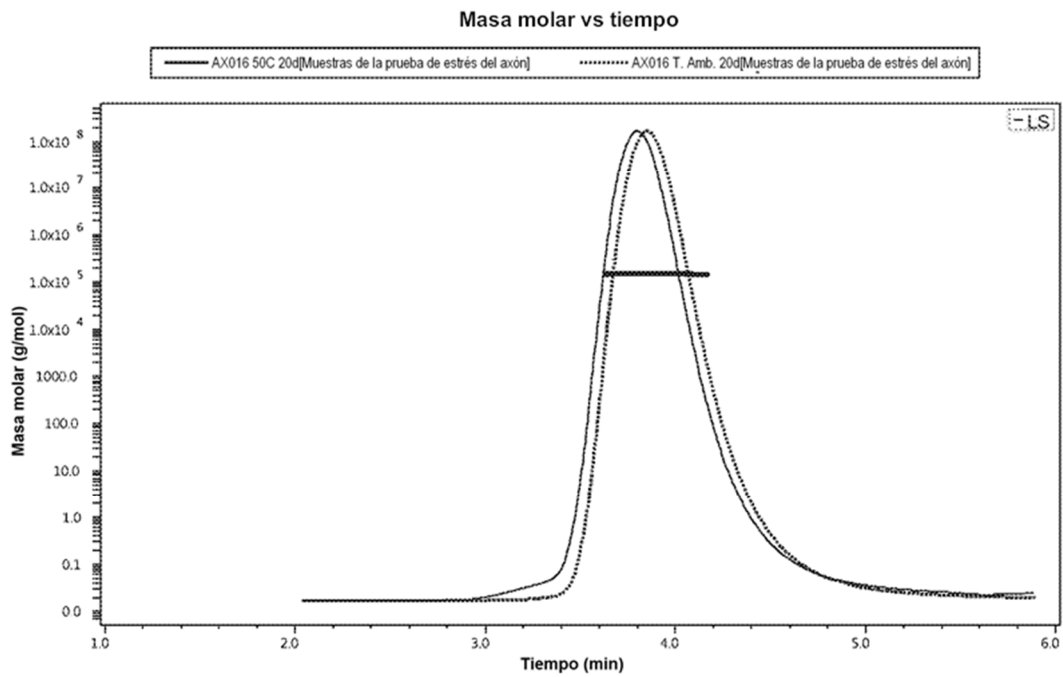
	Mw (kDa)	Polidispersidad (Mw/Mn)	Fracción en masa (%)
AX004 T. Amb. 20d	146.7 ±0.4	1.014 ±0.004	100.0
AX004 37°C 20d	143.4 ±0.4	1.026 ±0.004	99.7
AX004 50°C 20d	152.4 ±2.4	1.023 ±0.026	99.4

FIG. 28B



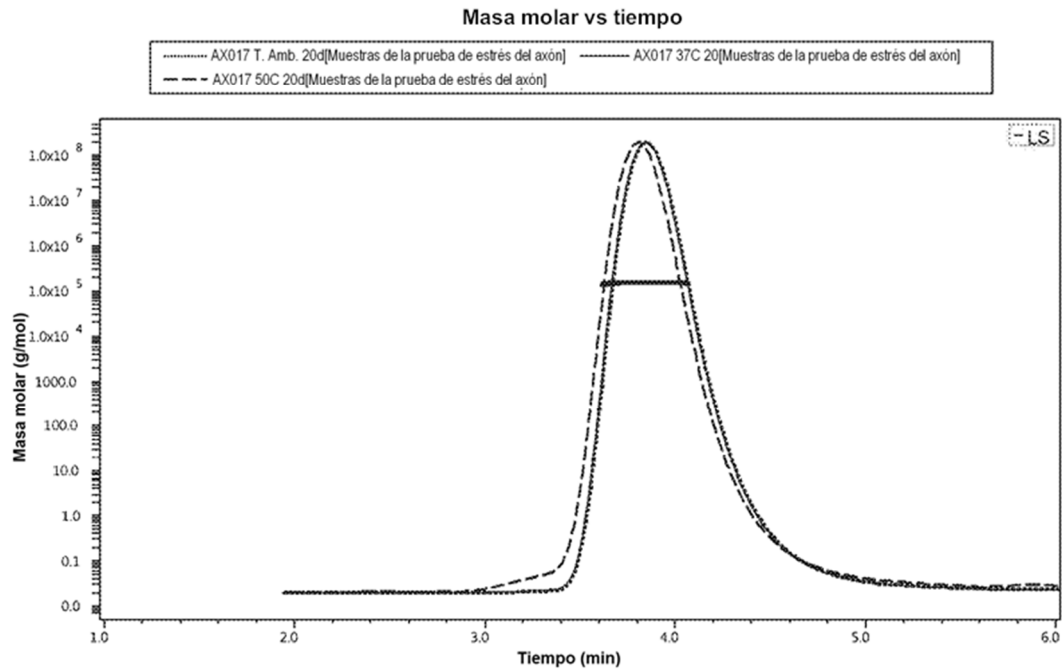
	Mw (kDa)	Polidispersidad (Mw/Mn)	Fracción en masa (%)
AX005 T. Amb. 20d	145.0 ±0.4	1.013 ±0.005	100.0
AX005 37°C 20d	143.6 ±0.4	1.016 ±0.004	99.9
AX005 50°C 20d	146.3 ±0.3	1.009 ±0.003	99.4

FIG. 28C



	Mw (kDa)	Polidispersidad (Mw/Mn)	Fracción en masa (%)
AX016 T. Amb. 20d	144.0 ±0.4	1.018 ±0.004	99.9
AX016 37°C 20d	N/A	N/A	N/A
AX016 50°C 20d	145.6 ±0.3	1.012 ±0.004	99.3

FIG. 28D



	Mw (kDa)	Polidispersidad (Mw/Mn)	Fracción en masa (%)
AX017 T. Amb. 20d	143.3 ±0.4	1.017 ±0.004	100.0
AX017 37°C 20d	143.2 ±0.3	1.016 ±0.004	99.9
AX017 50°C 20d	146.1 ±0.4	1.009 ±0.004	99.2

FIG. 29

FIG. 29A

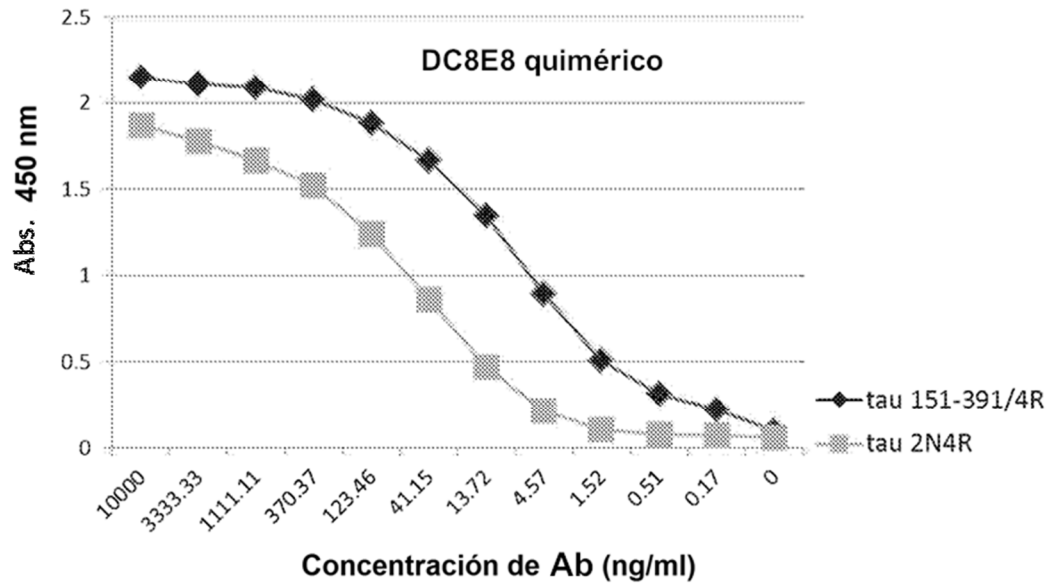


FIG. 29B

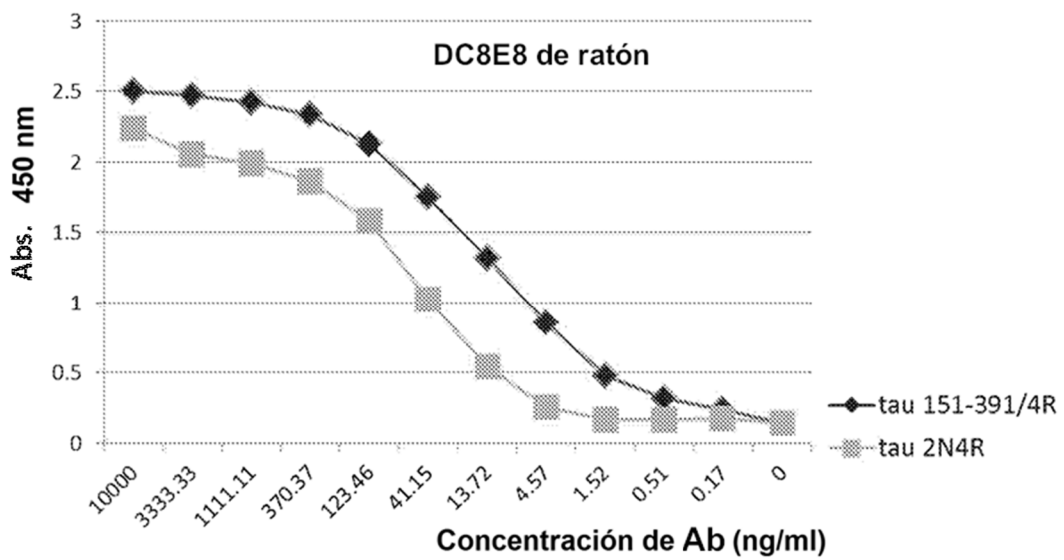
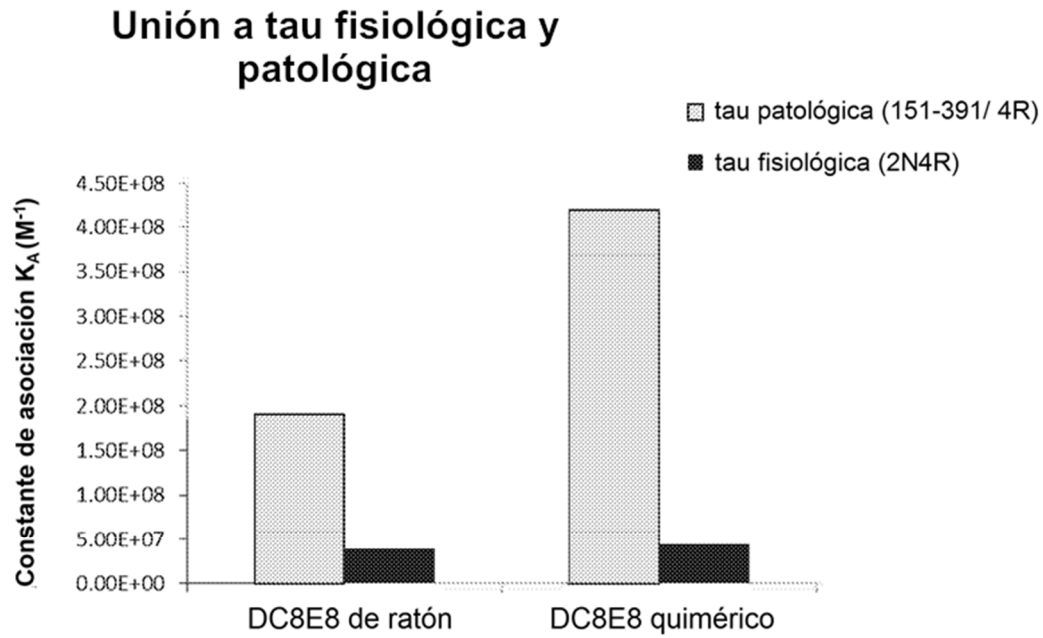


FIG. 29C

CE50 (ng/ml)			
	Ab	DC8E8 quimérico	DC8E8 de ratón
Tau 151-391/4R		10.1	15.7
Tau 2N4R		52.7	52.4

FIG. 30

$K_A(M^{-1})$		
Ab	DC8E8 quimérico	DC8E8 de ratón
Tau 151-391/4R	4.2E+08	1.9E+08
Tau 2N4R	4.4E+07	3.9E+07

FIG. 31

FIG. 31A

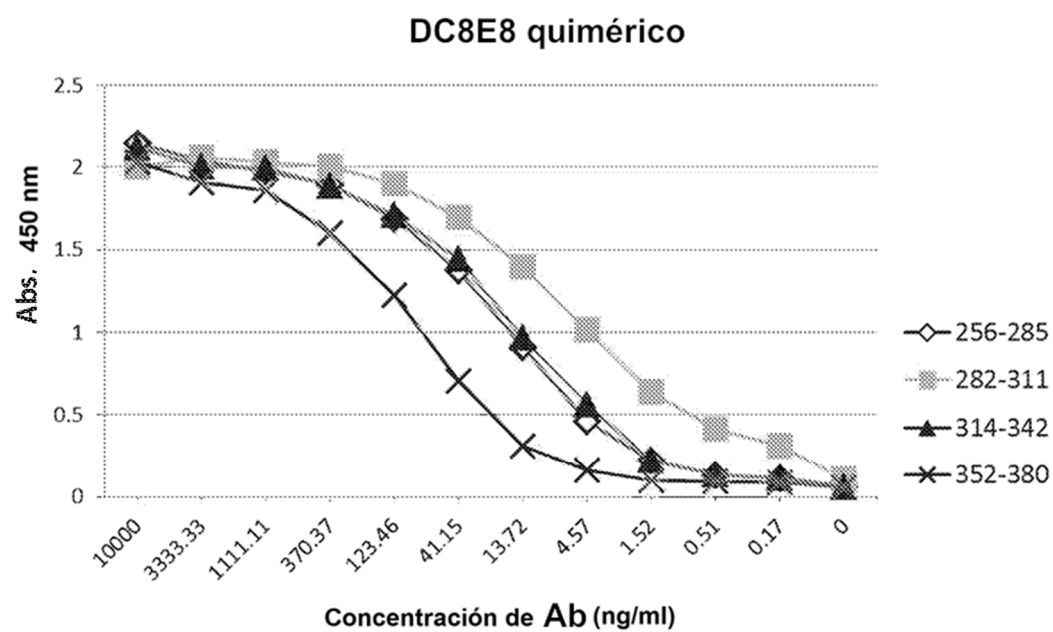


FIG. 31B

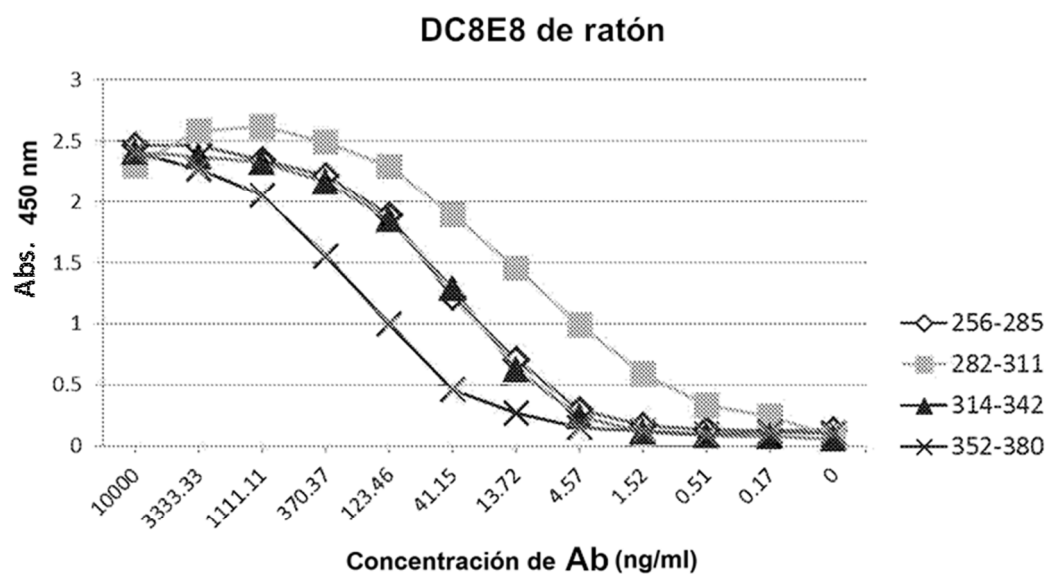


FIG. 31C

CE50 (ng/ml)			
Anticuerpos		DC8E8 quimérico	DC8E8 de ratón
Péptido Tau	256-285	21.2	43.33
Péptido Tau	282-311	7.31	11.76
Péptido Tau	314-342	17.28	38.97
Péptido Tau	352-380	86.96	212.8

FIG. 32

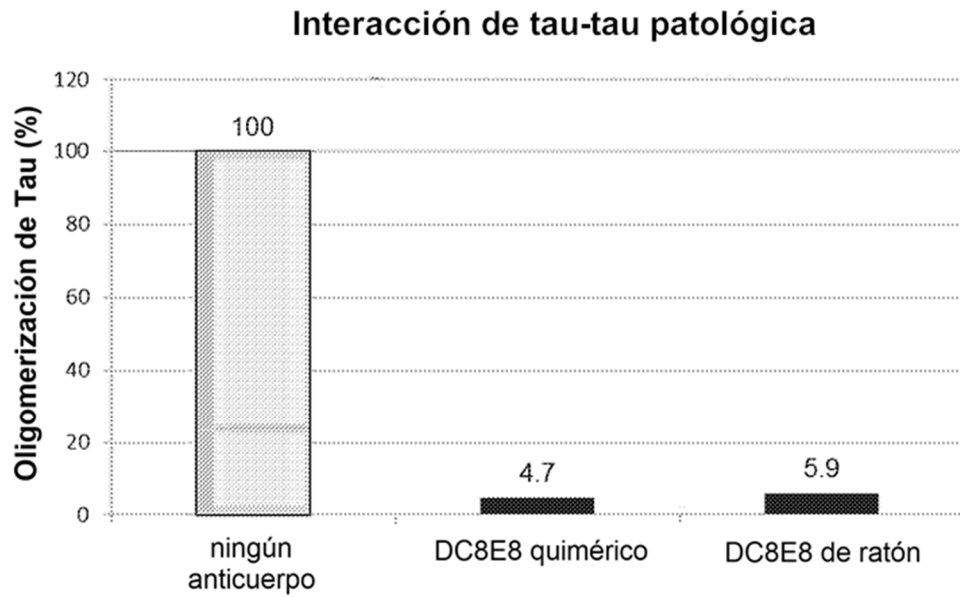


FIG. 33

FIG. 33A

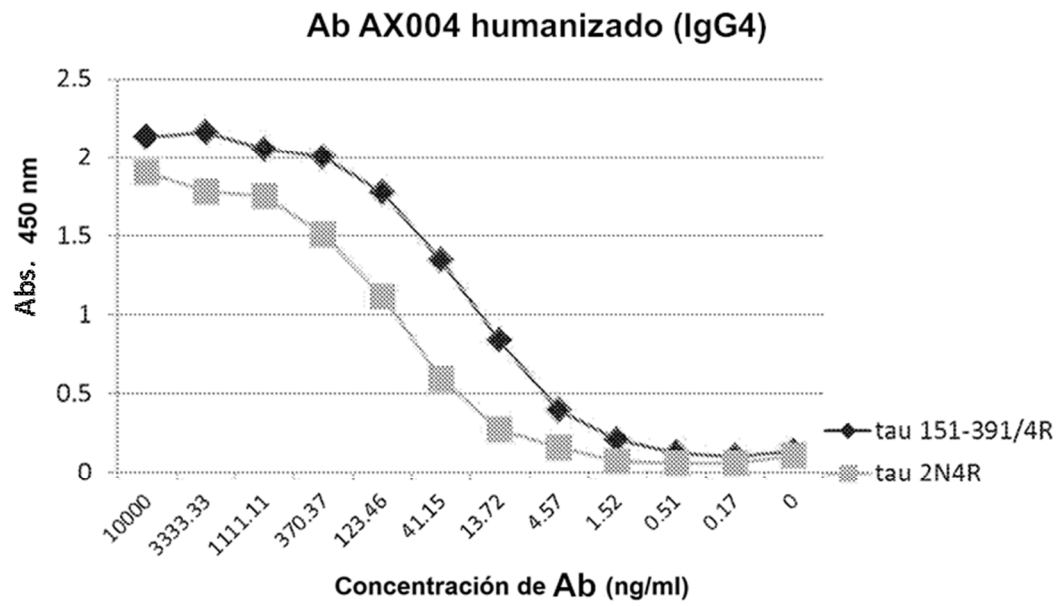


FIG. 33B

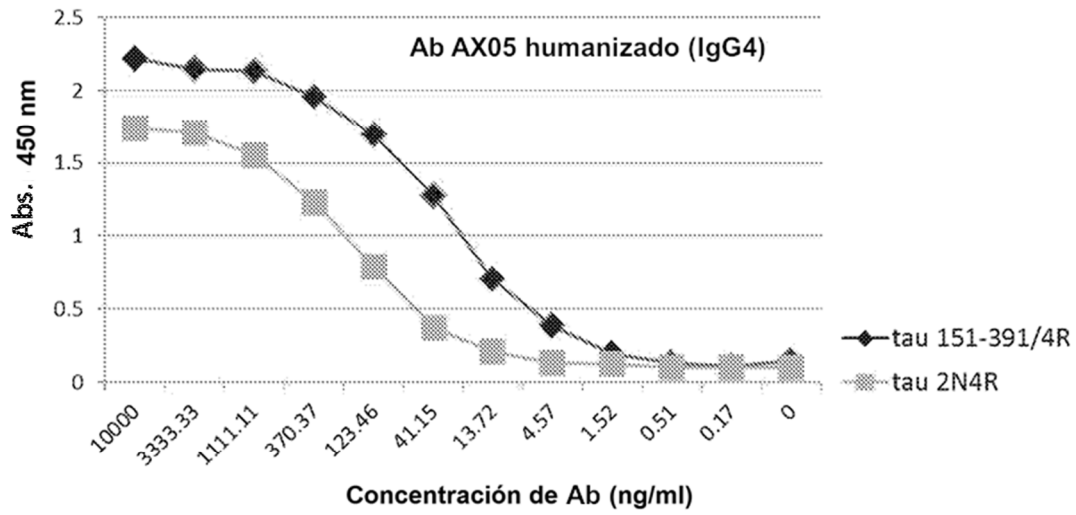


FIG. 33C

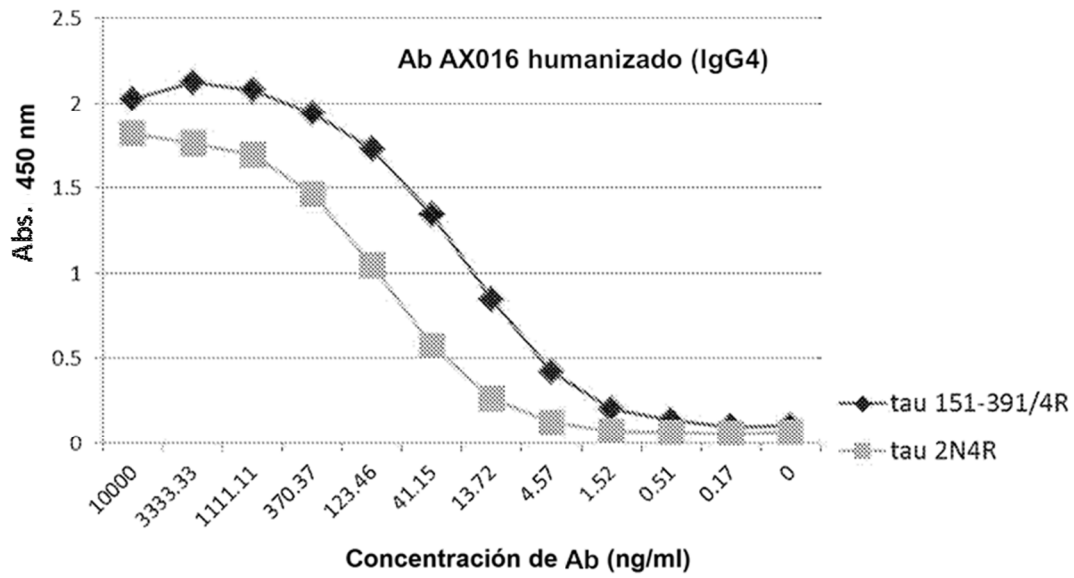


FIG. 33D

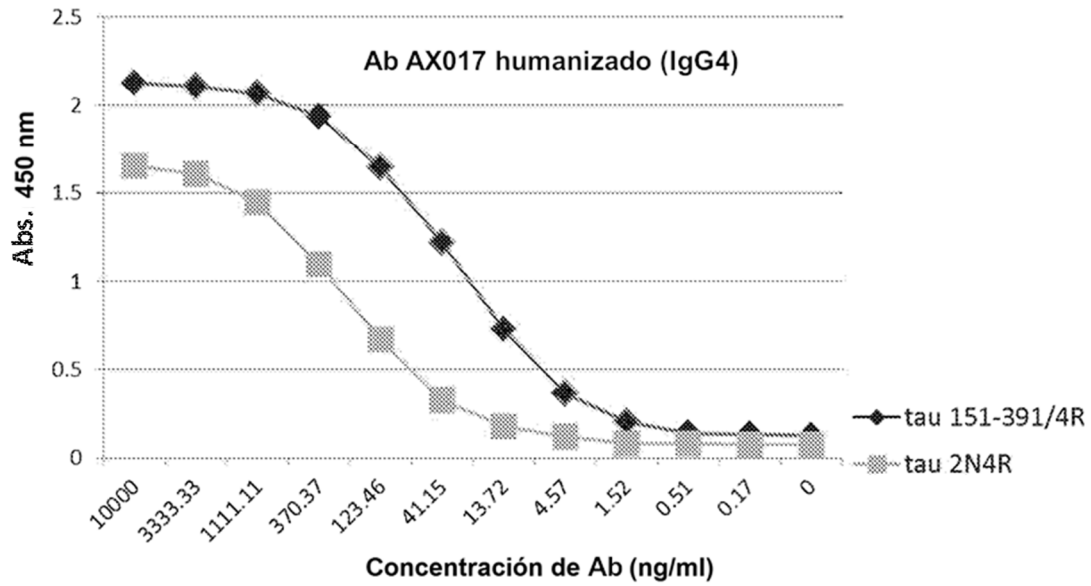


FIG. 33E

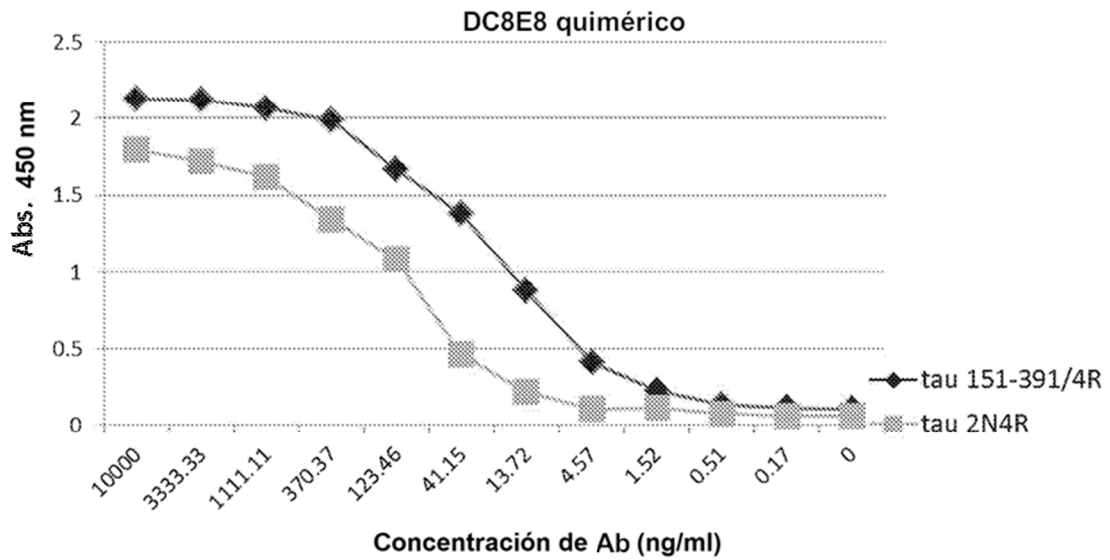


FIG. 33F

CE50 (ng/ml)					
Ab humanizado/IgG4	AX004	AX005	AX016	AX017	DC8E8 quimérico
Tau 151-391/4R	25.19	33.69	23.91	33.96	24.6
Tau 2N4R	93.32	184.1	97.67	215.4	109

FIG. 34

FIG. 34A

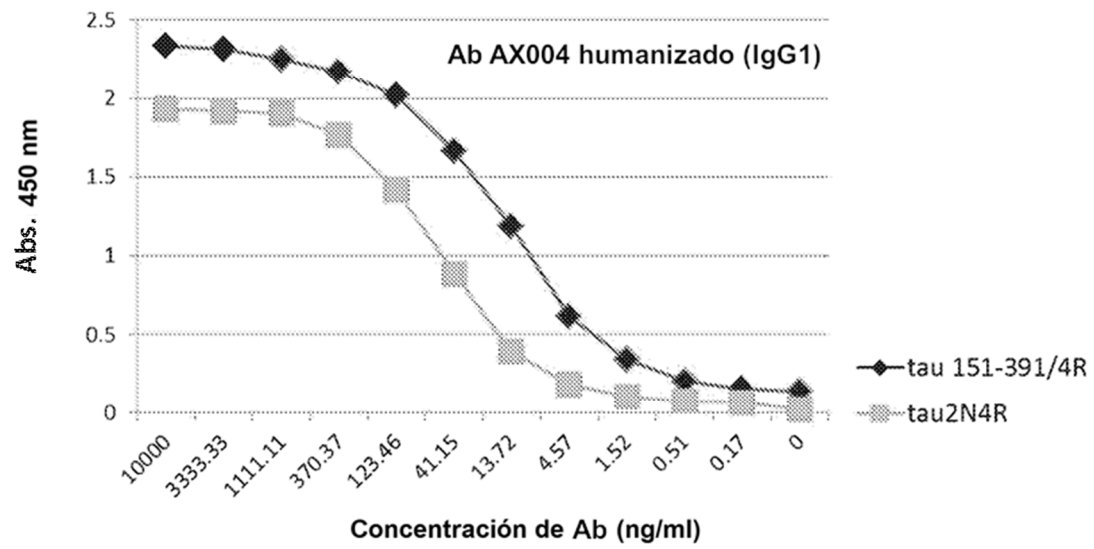


FIG. 34B

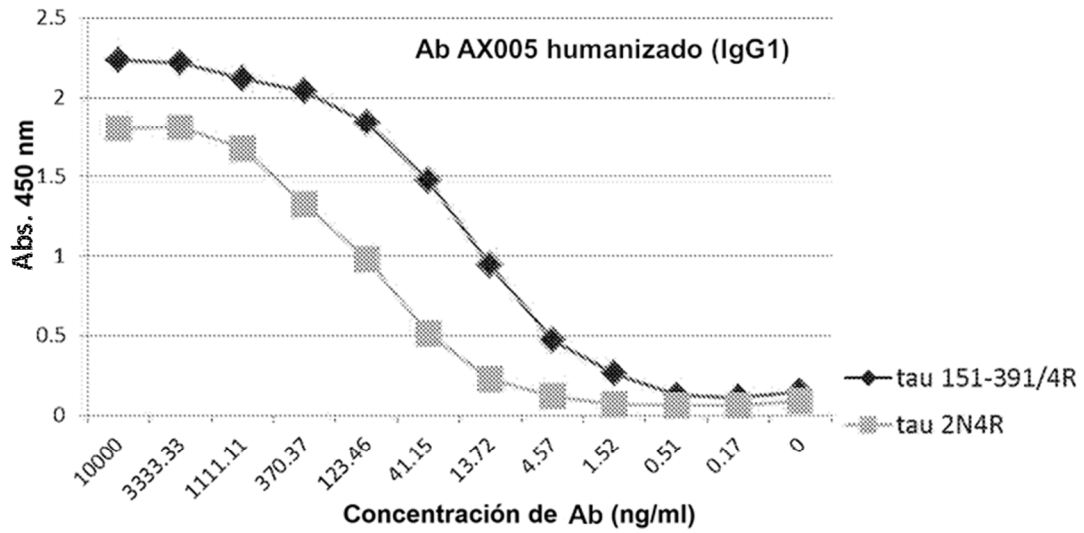


FIG. 34C

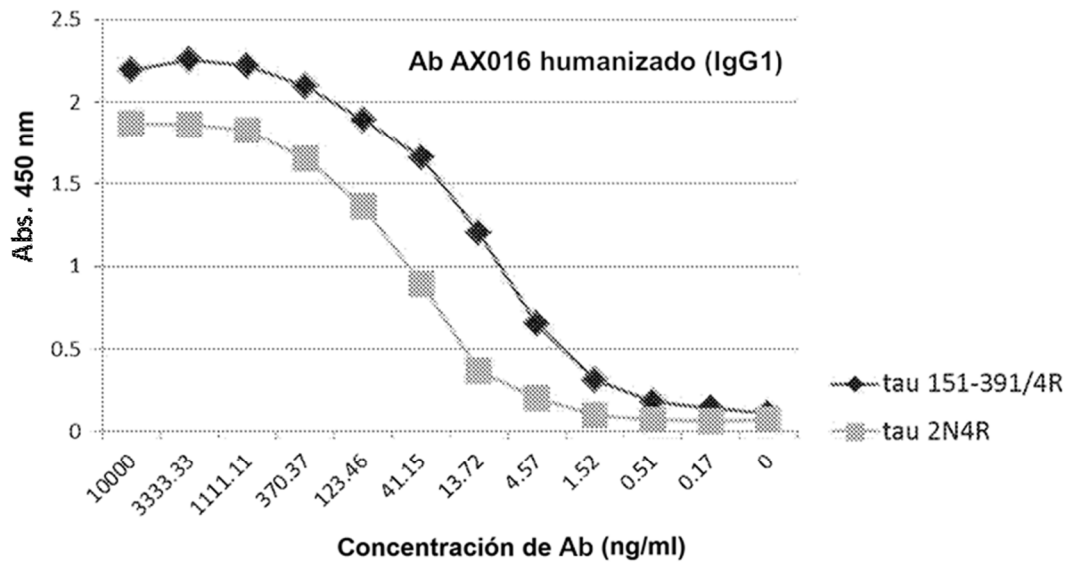
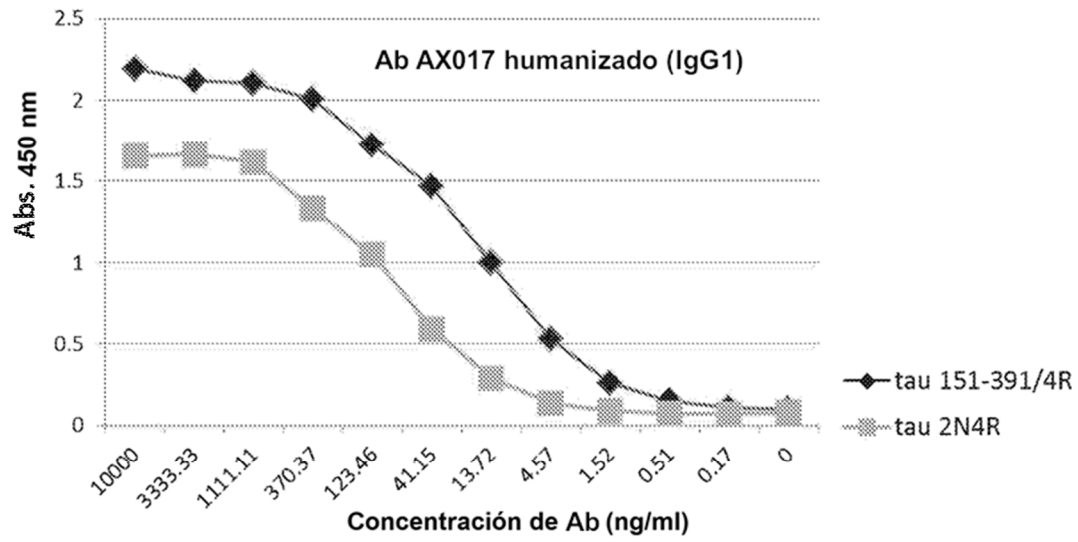
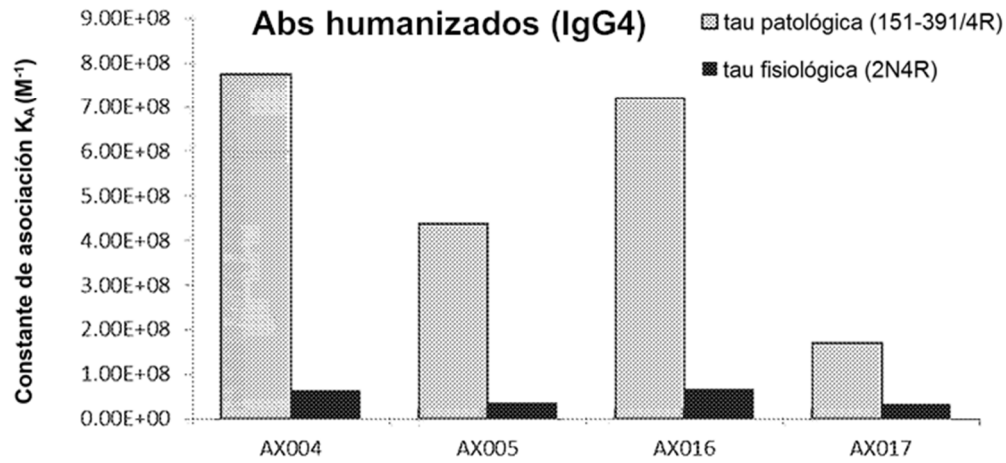


FIG. 34D**FIG. 34E**

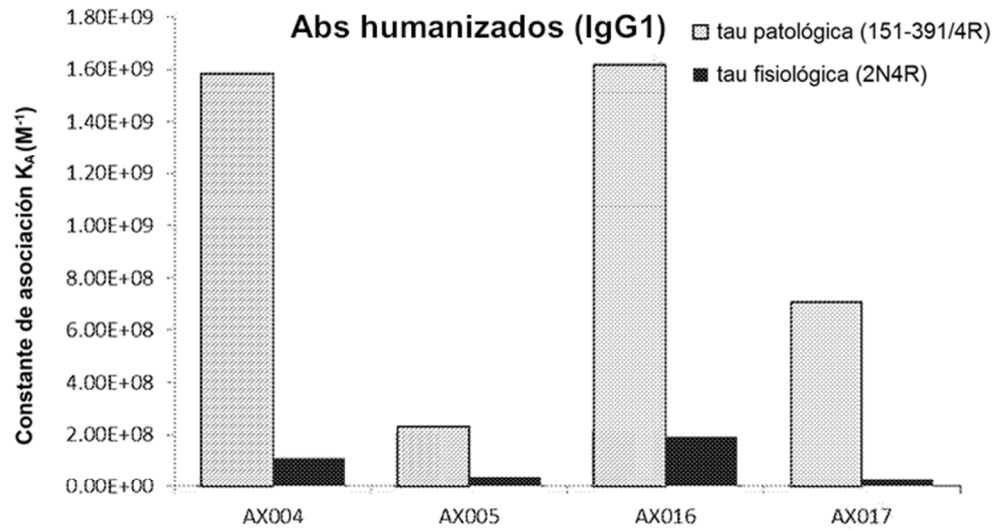
CE50 (ng/ml)				
Ab humanizado/IgG1	AX004	AX005	AX016	AX017
Tau 151-391/4R	14.68	20.55	13.71	19.36
Tau 2N4R	53.15	134.5	51.35	91.13

FIG. 35

FIG. 35A



K_A (M^{-1})	Ab(IgG4)	AX004	AX005	AX016	AX017
Tau 151-391/4R		7.75E+08	4.36E+08	7.2E+08	1.7E+08
Tau 2N4R		6.5E+07	3.5E+07	6.6E+07	3.2E+07

FIG. 35B

K_A (M^{-1})				
Ab(IgG1)	AX004	AX005	AX016	AX017
Tau 151-391/4R	1.6E+09	2.3E+08	1.6E+09	7.1E+08
Tau 2N4R	1.1E+08	5.7E+07	1.9E+08	2.95E+07

FIG. 36

FIG. 36A

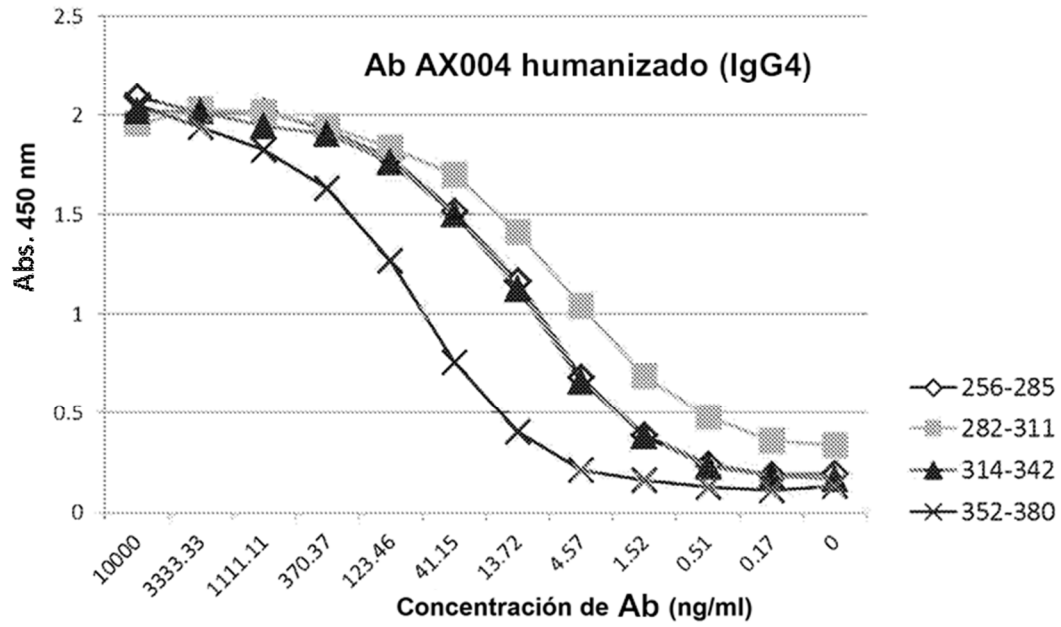


FIG. 36B

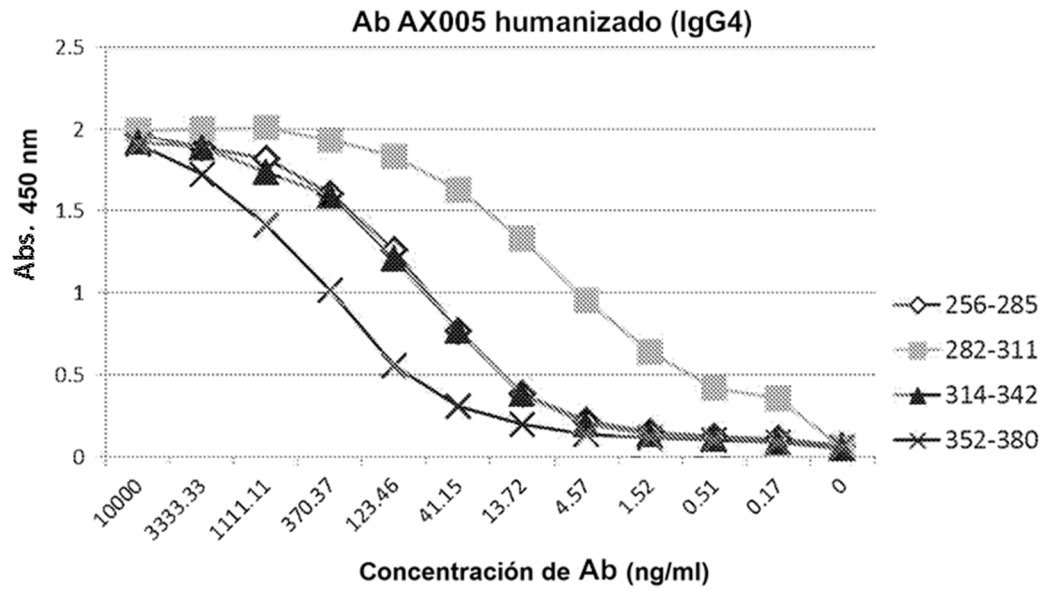


FIG. 36C

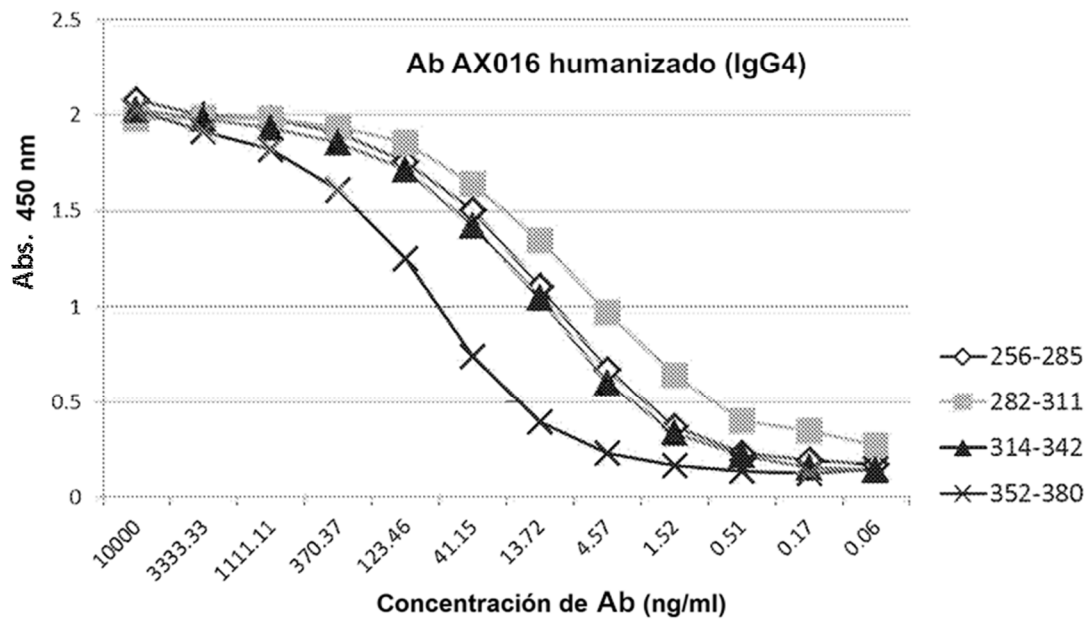


FIG. 36D

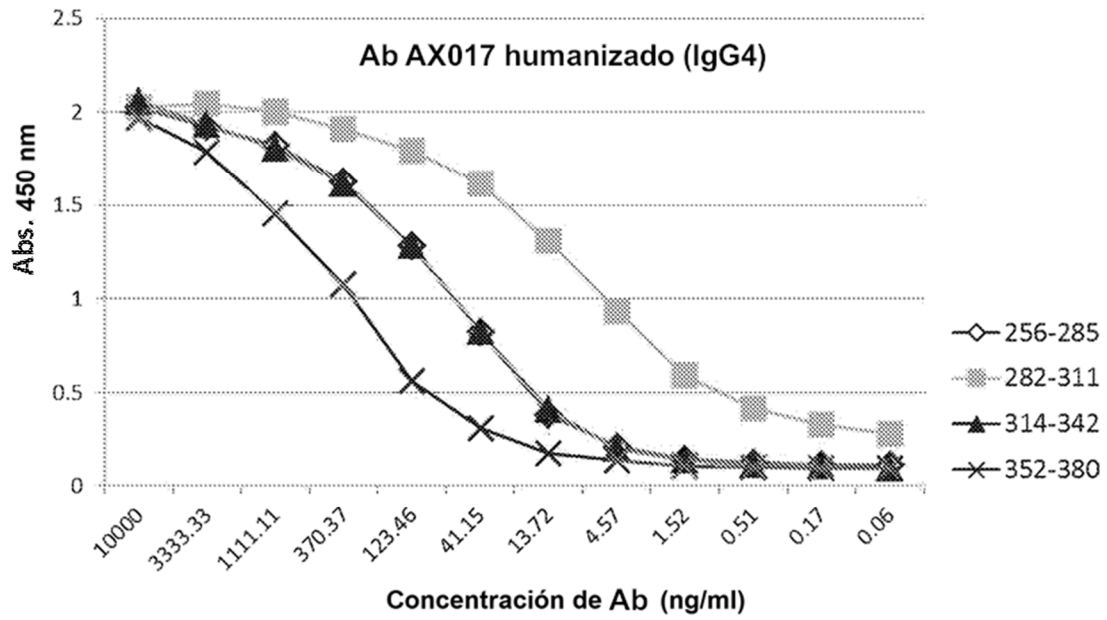


FIG. 36E

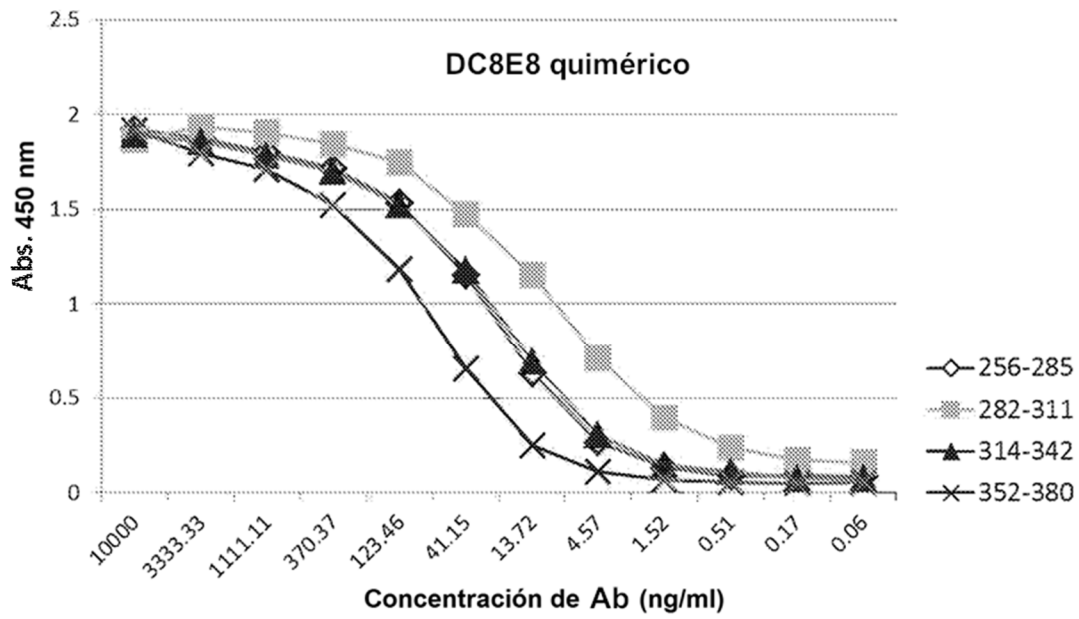


FIG. 36F

CE50 (ng/ml)						
Ab humanizado/IgG4		AX004	AX005	AX016	AX017	DC8E8 quimérico
Péptido Tau	256-285	13.18	75.27	13.95	72.47	29.72
Péptido Tau	282-311	6.7	8.982	7.558	9.014	8.52
Péptido Tau	314-342	13.03	74.47	15.27	72.57	26.47
Péptido Tau	352-380	81.37	397.2	85.01	385.3	81.44

FIG. 37

FIG. 37A

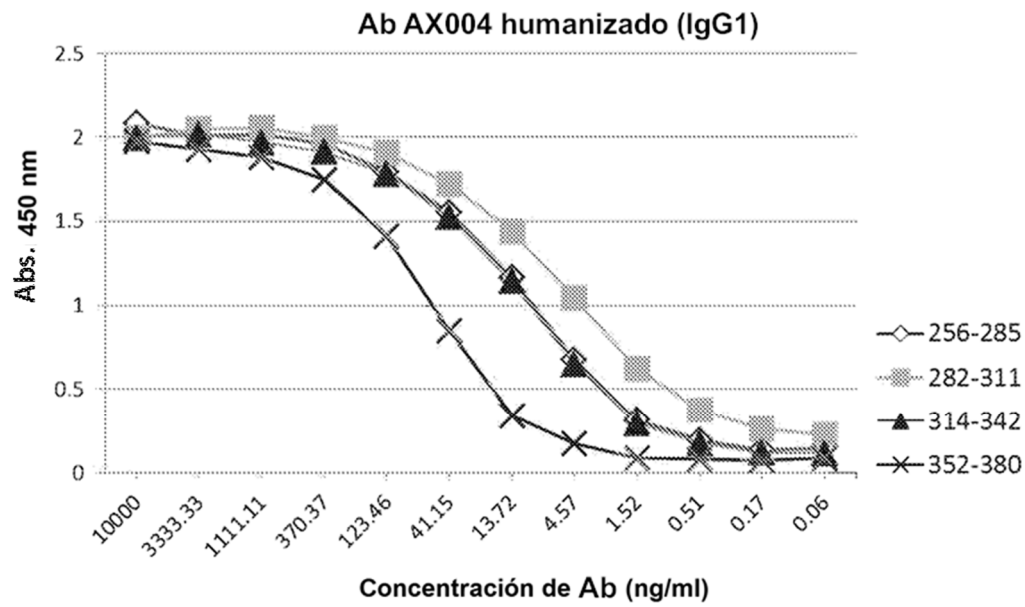


FIG. 37B

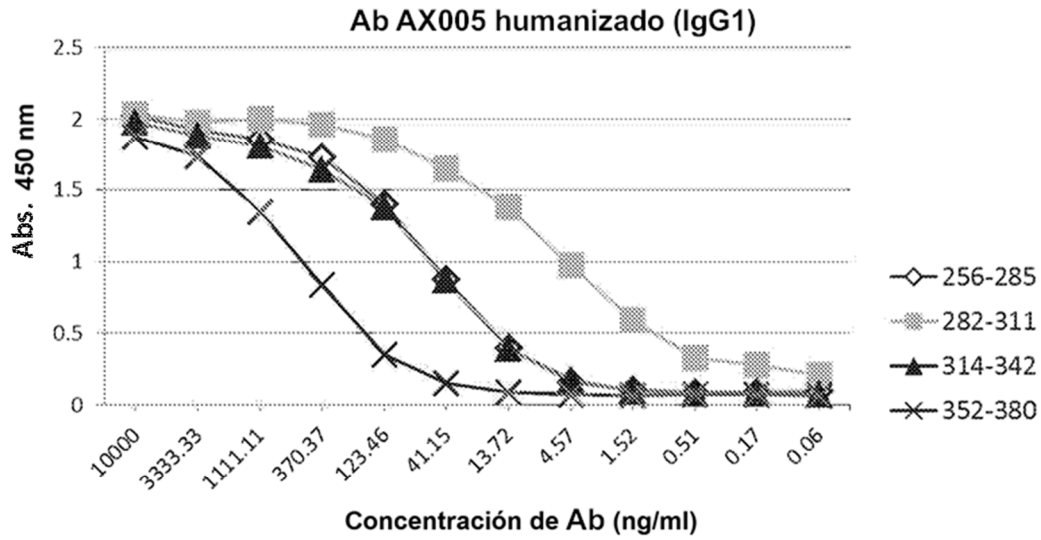


FIG. 37C

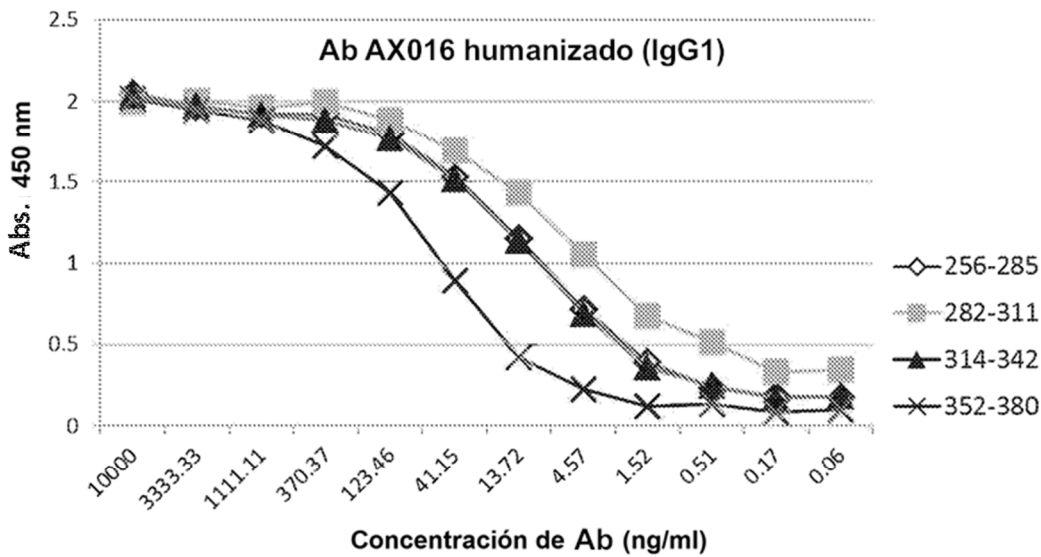
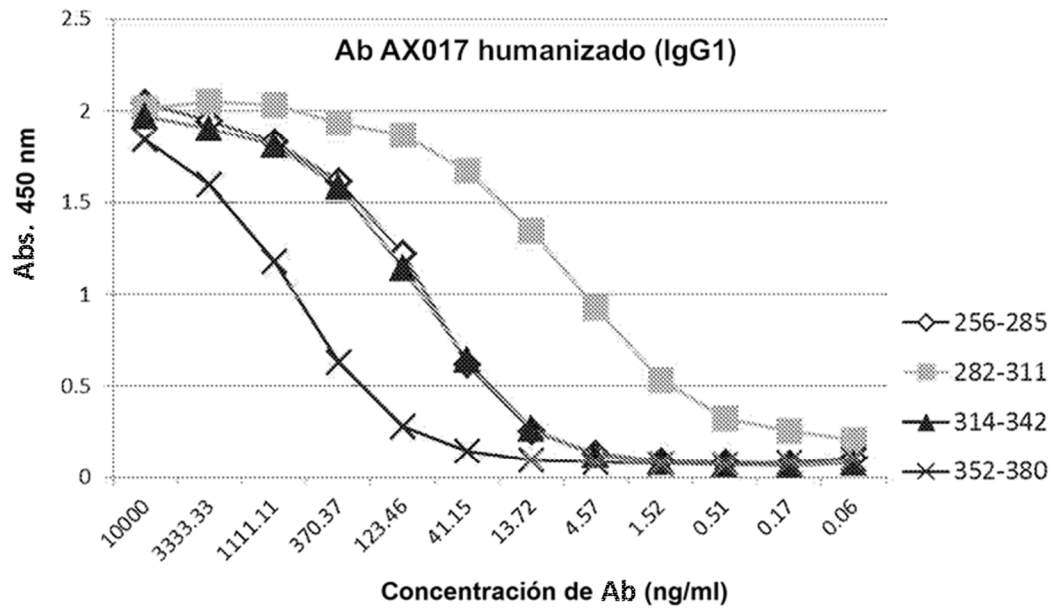


FIG. 37D**FIG. 37E**

CE50 (ng/ml)					
Ab humanizado/IgG1		AX004	AX005	AX016	AX017
Péptido Tau 256-285		12.06	58.25	11.7	97.95
Péptido Tau 282-311		5.981	6.801	6.474	7.664
Péptido Tau 314-342		11.8	56.22	12.16	95.95
Péptido Tau 352-380		58.72	578.7	56.63	882.7

FIG. 38

FIG. 38A

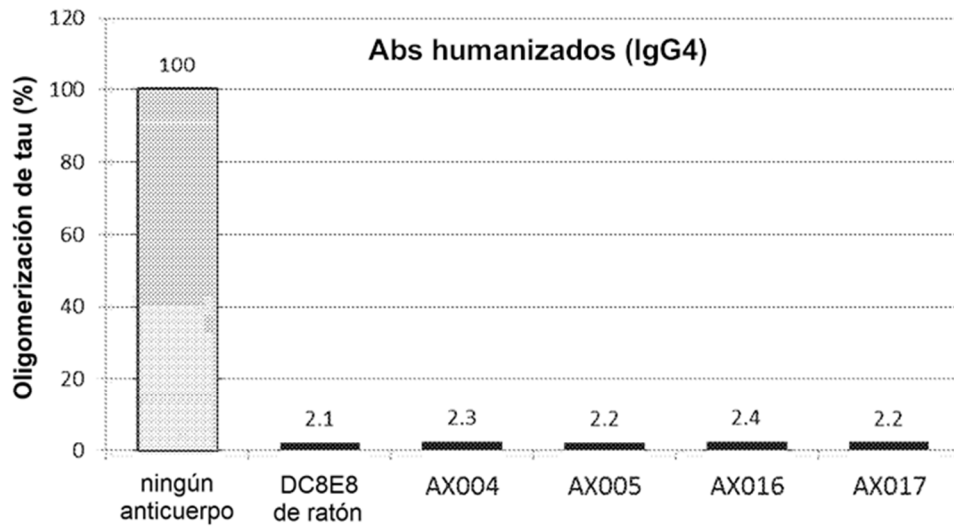
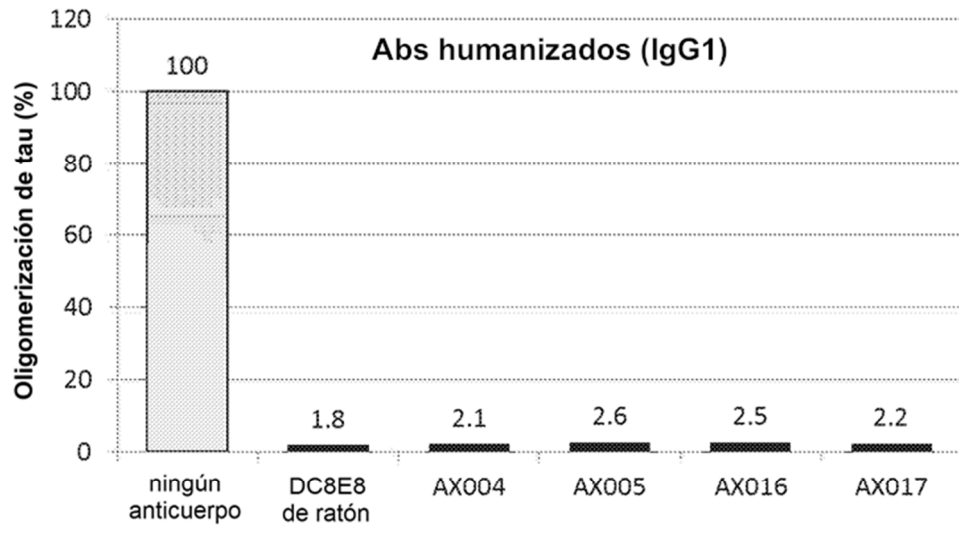


FIG. 38B



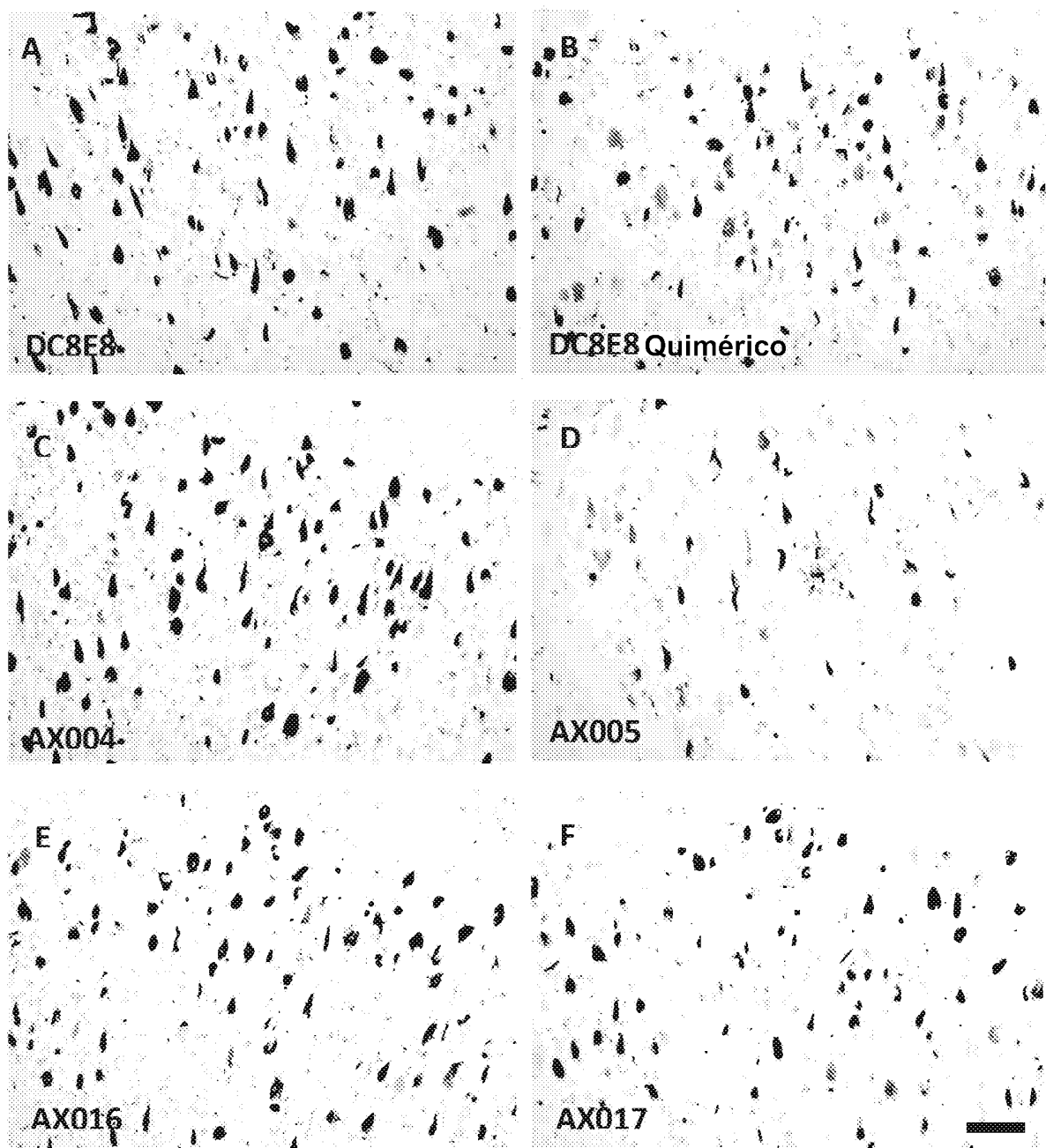


Fig.39

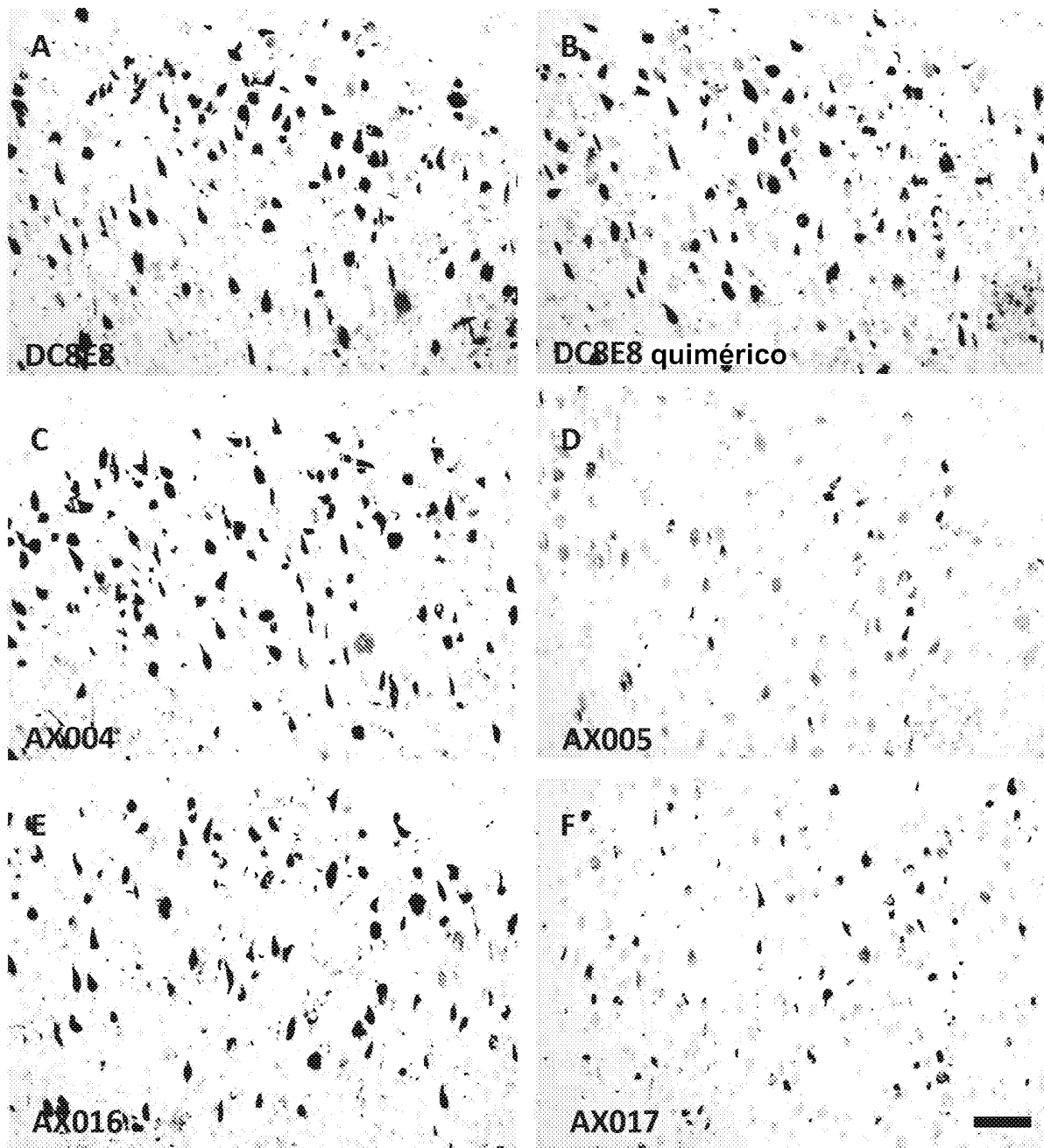


Fig.40

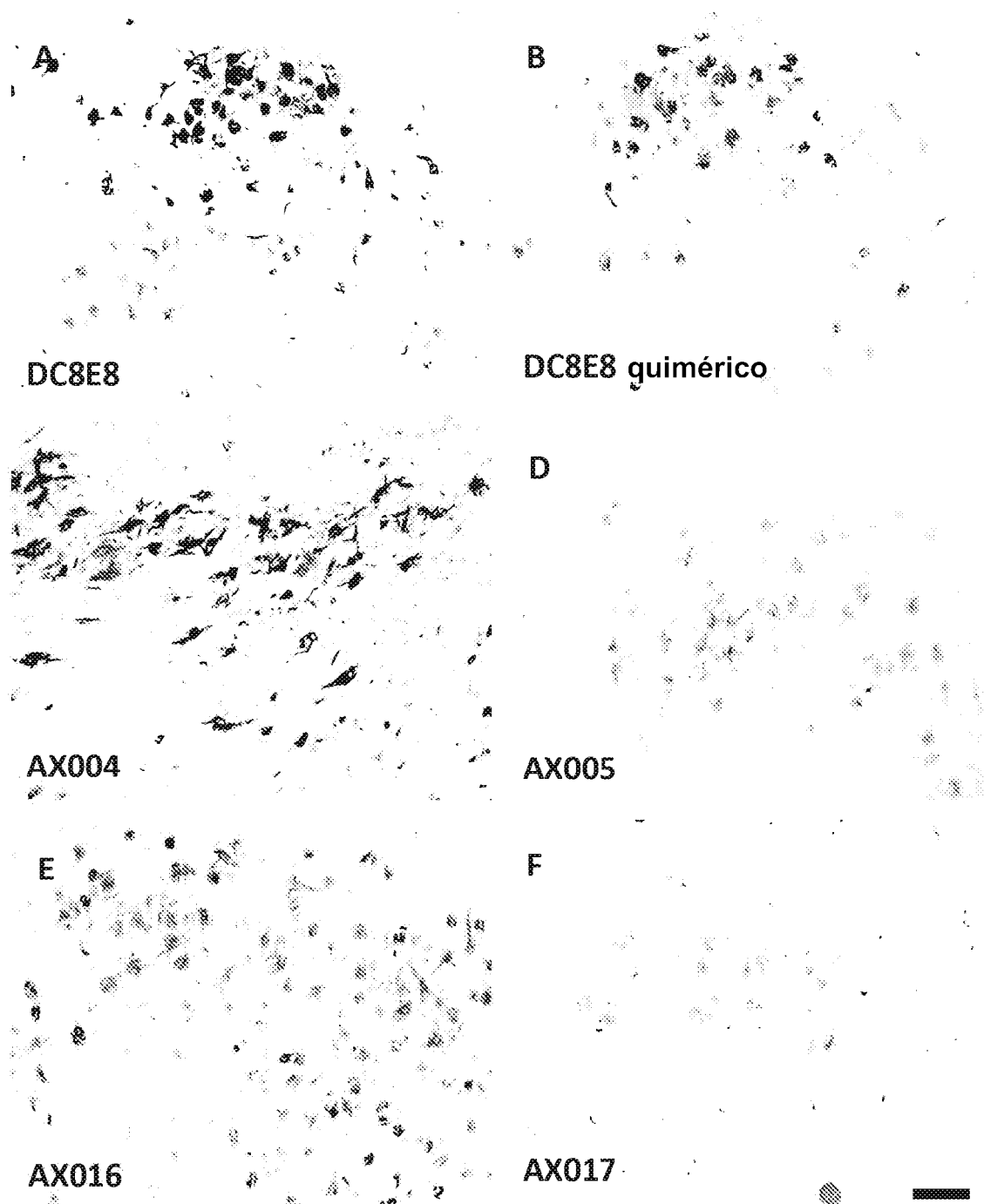


Fig.41

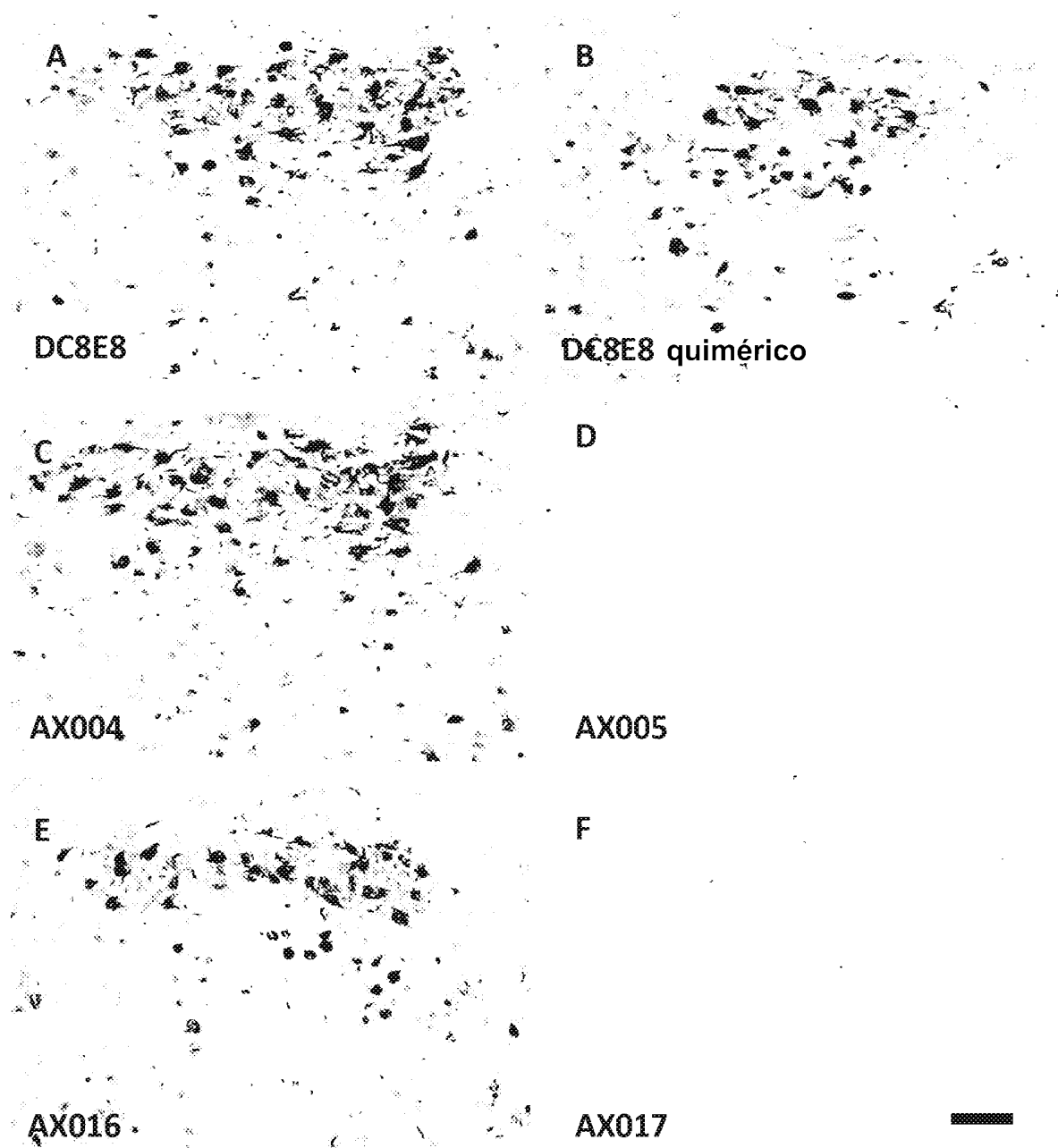


Fig.42

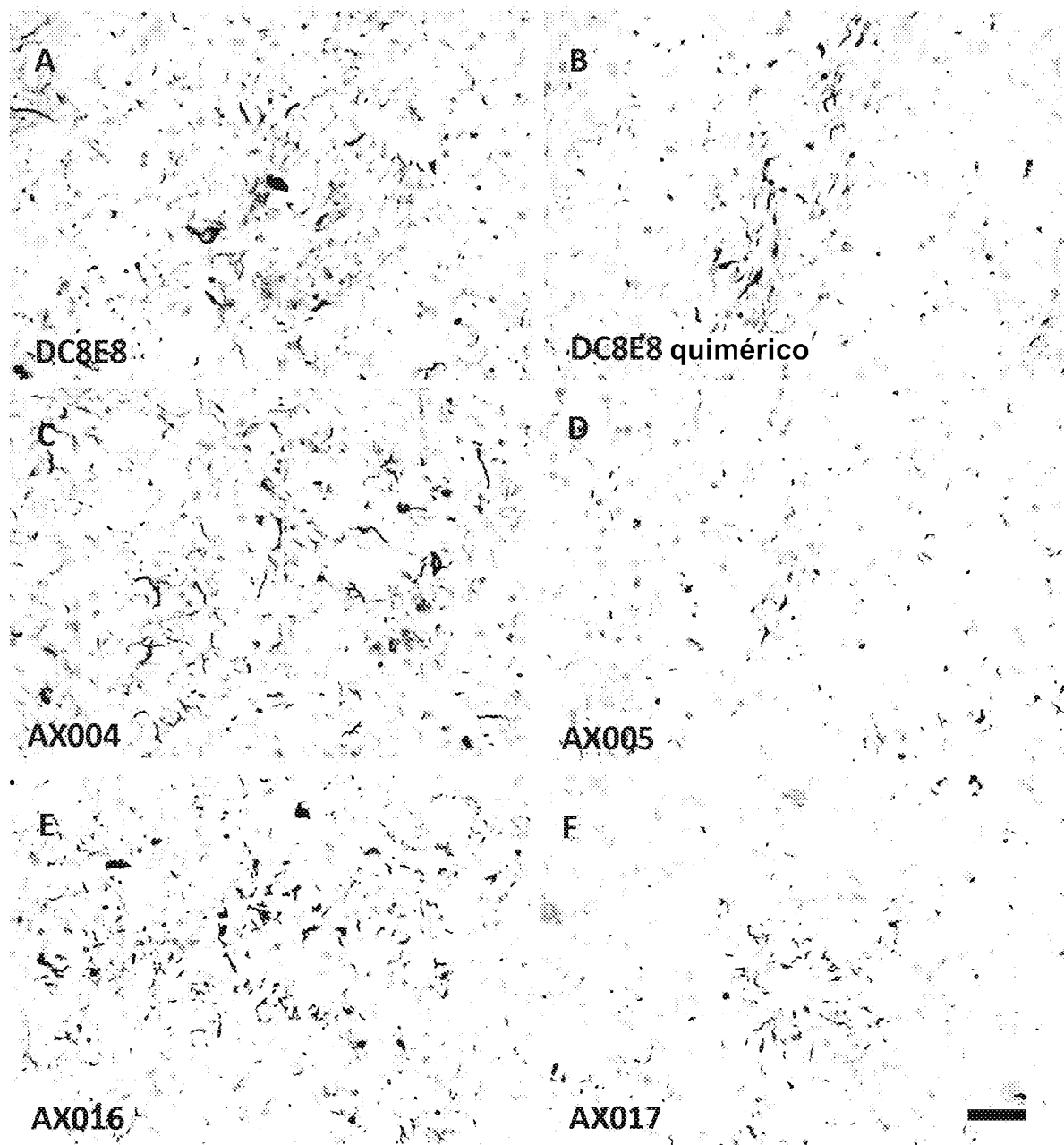


Fig.43

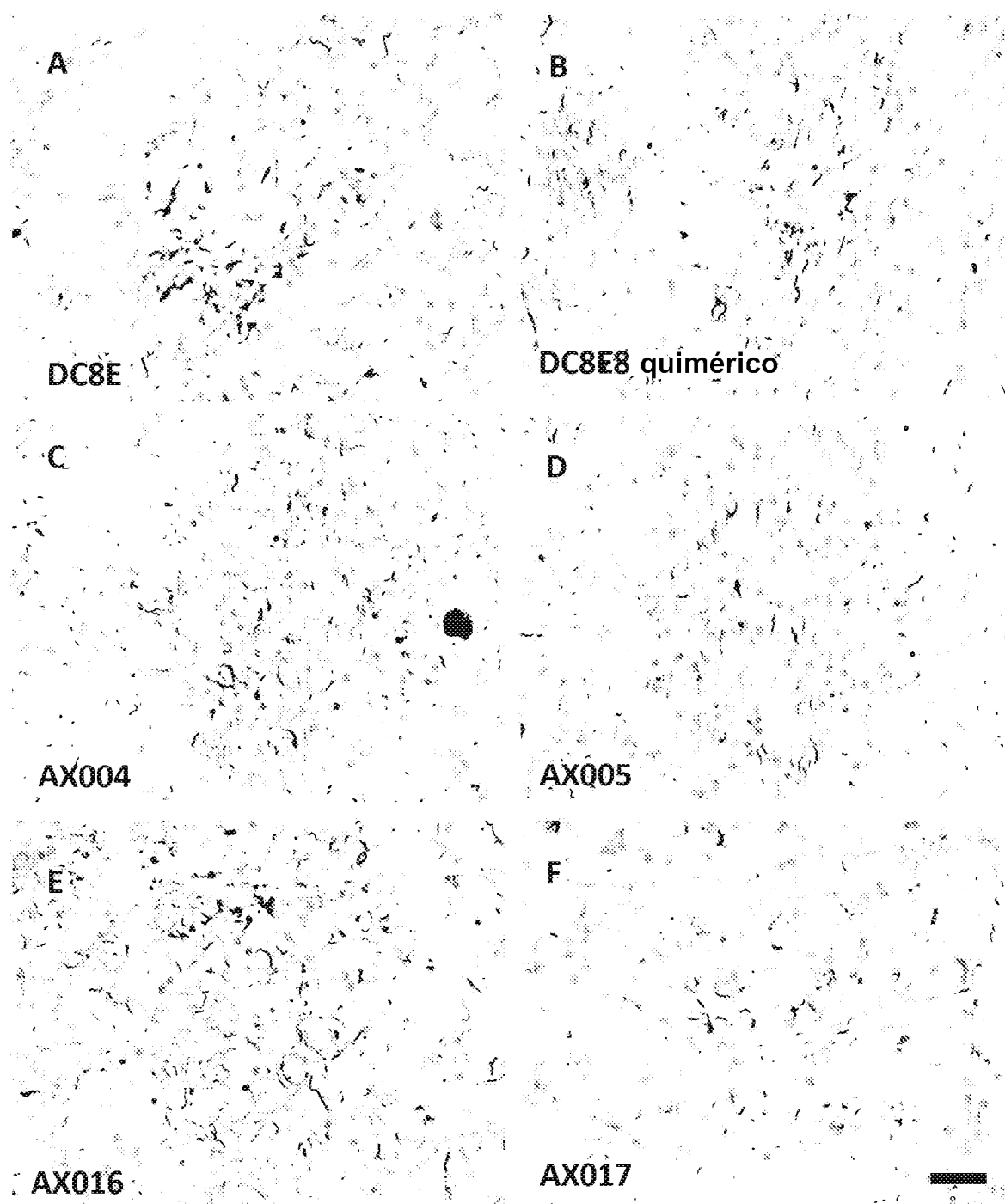


Fig.44

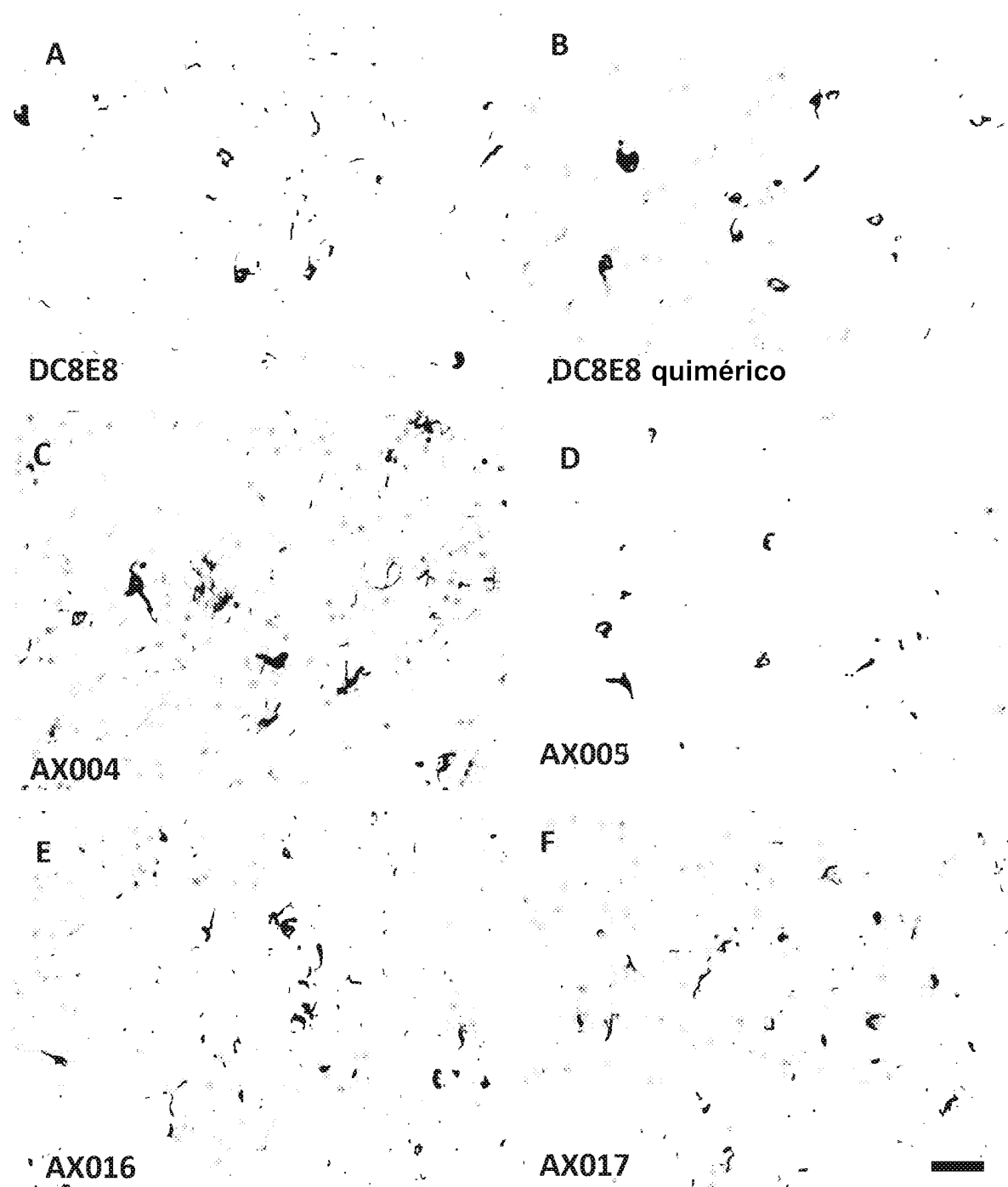


Fig.45

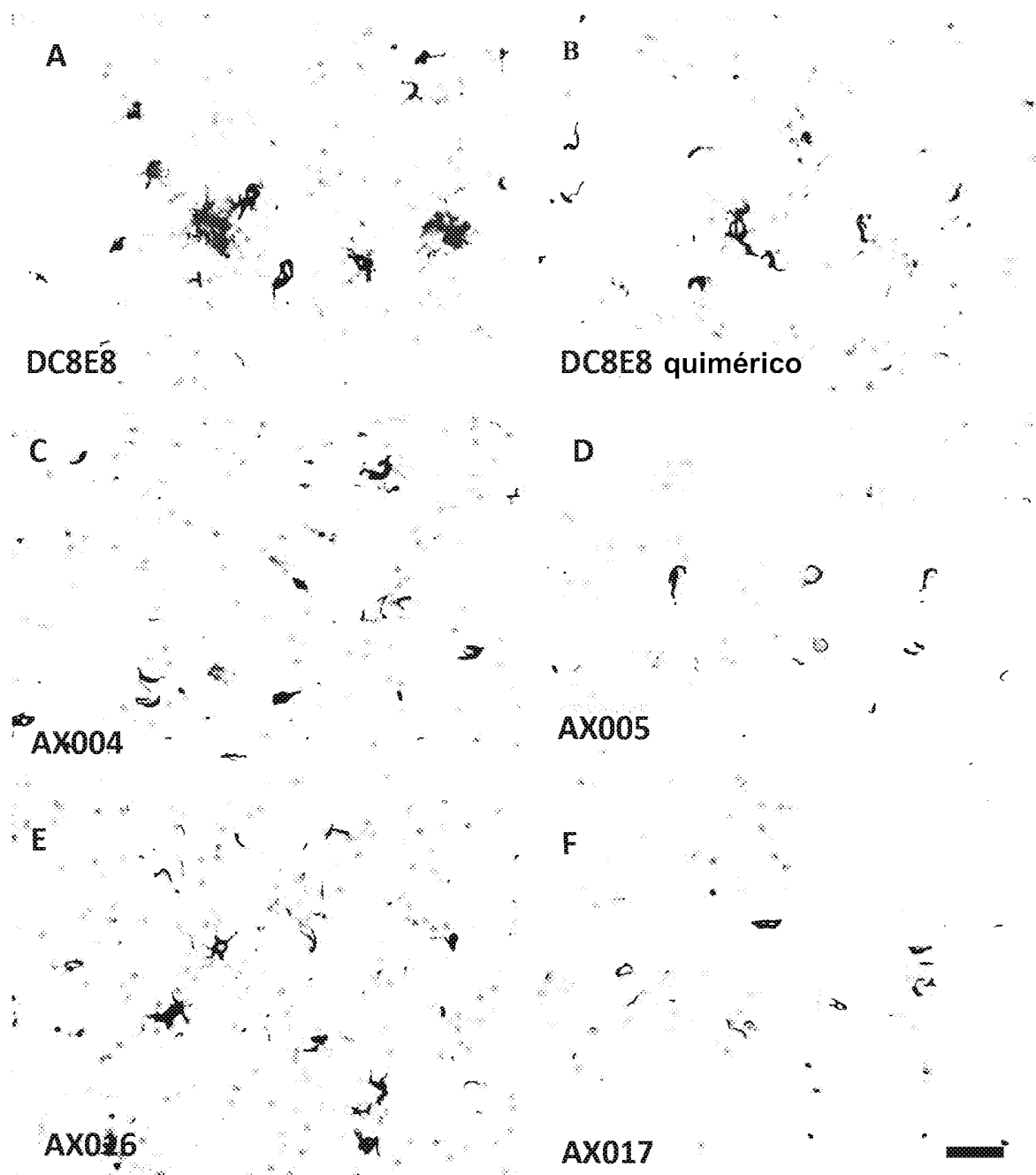


Fig.46