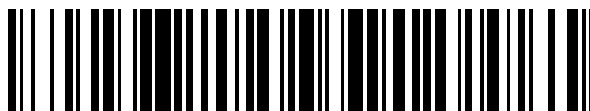


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 971**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2011 PCT/AU2011/001166**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12031333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2011 E 11822941 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2613808**

54 Título: **Tratamientos para el cáncer en animales de compañía con un anticuerpo anti P2X7**

30 Prioridad:

10.09.2010 AU 2010904080
01.07.2011 AU 2011902626

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2018

73 Titular/es:

BIOSCEPTRE (AUST) PTY LTD (100.0%)
11 Julius Avenue
North Ryde, NSW 2113, AU

72 Inventor/es:

BARDEN, JULIAN ALEXANDER y
GIDLEY-BAIRD, ANGUS

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 656 971 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

Tratamientos para el cáncer en animales de compañía con un anticuerpo anti P2X7

5 Campo de la invención

La invención se refiere a la oncología veterinaria, incluyendo el tratamiento del cáncer en los animales de compañía.

Antecedentes de la invención

10

La referencia en la memoria descriptiva a cualquier técnica anterior no es, y no debe tomarse como, un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que esta técnica anterior forma parte del conocimiento general común en Australia o en cualquier otra jurisdicción, o que es razonable esperar que esta técnica anterior se constate, entienda o considere como relevante por parte de un experto en la materia.

15

La incidencia del cáncer en los animales de compañía, tales como los perros y los gatos, y similares, está en aumento y actualmente se considera que el cáncer es la causa principal de muerte en los animales de más edad. Se cree que la tasa de incidencia anual de los cánceres en perros es de aproximadamente el 2 al 2,5 % (aproximadamente la misma que en los seres humanos) y aproximadamente el 1,5 al 2 % para los gatos.

20

Los cánceres que tienen la incidencia más alta en los perros están en el siguiente orden: linfoma (aproximadamente el 20 %); mastocitoma (aproximadamente el 18 %); sarcoma de tejidos blandos (aproximadamente el 10 %); hemangiosarcoma (aproximadamente el 10 %); osteosarcoma (aproximadamente el 9 %). Los segmentos restantes normalmente incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma mamario, melanoma, histiocitoma y fibrosarcoma.

25

Los cánceres que tienen la incidencia más alta en gatos están en el siguiente orden: linfoma (aproximadamente el 25 %); mastocitoma (aproximadamente el 22 % - de la neoplasias cutáneas); carcinoma de células escamosas (> 11 % de las neoplasias cutáneas); carcinoma mamario (aproximadamente el 10 %) y los segmentos restantes

30

incluyen hemangiosarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma, hiperplasia/adenoma sebáceo.

Las estrategias para el tratamiento del cáncer en la oncología veterinaria incluyen la cirugía, la radioterapia, la terapia por hipertermia, la terapia fotodinámica y la quimioterapia. La terapia génica y la inmunoterapia no se han implementado de forma extensa.

35

Las estrategias para el tratamiento del cáncer en la oncología veterinaria incluyen la cirugía, la radioterapia, la terapia por hipertermia, la terapia fotodinámica y la quimioterapia. La terapia génica y la inmunoterapia no se han implementado de forma extensa.

40

Además de Palladia (fosfato de toceranib, Pfizer), no se han aprobado medicamentos para su comercialización para su uso como productos quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer en animales de compañía. Esto se debe principalmente a los altos costes asociados con la obtención de la aprobación para la comercialización.

45

En la mayoría de las jurisdicciones, los oncólogos veterinarios tienen privilegios para el uso extraoficial de fármacos. Uso extraoficial de fármacos significa que el oncólogo veterinario puede utilizar libremente fármacos aprobados para una especie (incluyendo seres humanos) en otras especies. Con estos privilegios, se ha originado una práctica común en la oncología veterinaria mediante la cual el oncólogo tiende a seleccionar los productos quimioterapéuticos para el uso en el tratamiento del cáncer de animales de compañía para los que se ha obtenido una experiencia clínica significativa en oncología humana.

50

En la Tabla 1 se muestran ejemplos de productos quimioterapéuticos y las indicaciones relevantes utilizados actualmente en la oncología veterinaria.

Tabla 1

Producto quimioterapéutico	Tipo de cáncer
	Agentes alquilantes
Ciclofosfamida (Cytoxan)	Linfoma, mastocitomas, tumores mamaros, hemangiosarcomas
Ifosfamida (Ifex)	Linfoma quimiorresistente, sarcoma de tejidos blandos
Clorambucilo (Leukeran)	Leucemias, mastocitomas, linfoma
Melfalán (Alkeran)	Mieloma múltiple

ES 2 656 971 T3

Busulfán (Myeleran)	Leucemias
Procarbazina Hyd (Matulane)	Linfoma
Alcaloides vegetales	
Vincristina (Oncovin)	Linfoma, tumores venéreos, mastocitomas, sarcomas
Vinblastina	Linfoma, mastocitomas
Antimetabolitos	
Metotrexato	Linfoma, osteosarcoma
Arabinósido de citosina (Cytostar, Ara-C)	Linfoma del SNC, leucemia
Fluoropirimidinas (Fluorouracilo [5-FU])	Tumores de piel, carcinoma mamario, tumores GI
Hidroxiurea	Leucemias recurrentes
Antibióticos antitumorales	
Doxorrubicina (hidroxidaunomicina)	Linfoma, cánceres hemolinfáticos, carcinomas y sarcomas, incluyendo osteosarcoma
Epirubicina (Pharmorubicin)	Linfoma
Metoximorfolinodoxorubicón	Linfoma quimiorresistente, sarcomas y carcinomas
Mitoxantrona	Carcinoma de células escamosas oral, linfoma, sarcomas y carcinomas
Bleomicina	Carcinoma de células escamosas
Actinomicina D	Linfoma, sarcoma, carcinoma
Compuestos del platino	
Cisplatino (Platinol)	Osteosarcoma, carcinomas de piel y nasal
Carboplatino (Paraplatino)	Carcinomas de piel y nasal
Lobaplatino	Osteosarcoma
Nitrosoureas	
Lomustina	Tumores de cerebro y de SNC, linfomas, mastocitomas
Carmustina	Tumores cerebrales
Inhibidores de la topoisomerasa I	
Camptotecinas	Linfoma
Hormonas	
Prednisona	Linfomas y mastocitomas
Retinoides	
Etretinato (Tegison)	Linfoma cutáneo, micosis fungoide
Isotretinoína (Accutane)	
Otros	
Paclitaxel (Taxol)	Carcinomas mamarios, linfomas
Darcarbazina	Linfoma recurrente, melanoma, sarcomas
L-asparaginasa (Elspar)	Cánceres linfoides, mastocitomas

Existen varios problemas y limitaciones con respecto a estas quimioterapias. Por ejemplo, como se observa en la terapia humana, estos compuestos se asocian con toxicidades vinculadas con la acción no específica frente a las células en división incluyendo de médula ósea, epitelio gastrointestinal y folículos pilosos. Los efectos secundarios incluyen inmunosupresión, anemia, náuseas y vómitos, retraso en la cicatrización, fracaso reproductivo y caída del pelo. Algunos órganos específicos también pueden ser susceptibles incluyendo el corazón, los riñones y el SNC.

Además, el uso de un único agente quimioterapéutico raramente es eficaz para curar el cáncer, dado que no todas las células tumorales se destruirán de forma eficaz mediante un único agente. Una razón para esto es que a medida que las células cancerosas se extienden, lo mismo hace la incidencia de mutaciones que pueden dar como resultado fenotipos de resistencia. Por lo tanto, en la mayoría de las situaciones es necesario formular una poliquimioterapia para el caso clínico dado.

El documento WO 2003/020762 describe anticuerpos frente a P2X₇ funcional y su uso para destruir *in vivo* células cancerosas en ratones. El documento WO 2002/057306 describe anticuerpos frente a P2X₇ no funcional para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer y otras afecciones. El documento WO 2010/000041 se refiere a anticuerpos frente a P2X₇ no funcional y su uso en el tratamiento del cáncer. El documento WO 2011/075789 también se refiere a anticuerpos frente a P2X₇ no funcional.

Existe una necesidad de un tratamiento alternativo o mejorado de cánceres de animales de compañía y, en especial, de los cánceres que tienen una alta incidencia en los animales de compañía.

También existe una necesidad de un tratamiento alternativo o mejorado de los cánceres en los perros.

Existe una necesidad de un tratamiento del linfoma, el mastocitoma, el sarcoma de tejidos blandos, el hemangiosarcoma, el osteosarcoma, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma mamario, el melanoma, el histiocitoma y el fibrosarcoma en perros.

También existe una necesidad de un tratamiento alternativo o mejorado de los cánceres en los gatos.

Existe una necesidad de un tratamiento para el linfoma, el mastocitoma, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma mamario, el hemangiosarcoma, el osteosarcoma, el fibrosarcoma y la hiperplasia/adenoma sebáceo en los gatos.

Sumario de la invención

La invención busca abordar una o más de las necesidades anteriormente mencionadas y, en un primer aspecto, proporciona un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable de unión a un receptor P2X₇ no funcional que se expresa en un animal de compañía, para su uso en la minimización de la progresión del cáncer en el animal de compañía, en el que el animal de compañía es un perro. En el presente documento se divulga un método de minimización de la progresión del cáncer en un animal de compañía, incluyendo el método las etapas de:

- proporcionar un animal de compañía en el cual la progresión del cáncer deba minimizarse; y

- proporcionar en el animal de compañía un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable para la unión a un receptor P2X₇ no funcional que expresa el animal;

minimizando de este modo la progresión del cáncer en el animal.

En un segundo aspecto la invención proporciona un anticuerpo entero o un fragmento del mismo, como se define en el presente documento, para su uso para minimizar la progresión del cáncer de acuerdo con la invención, en el que la administración de un inmunógeno forma en el perro una respuesta inmunitaria frente al receptor P2X₇. En el presente documento se divulga un método para minimizar la progresión del cáncer en un animal de compañía, incluyendo el método las etapas de:

- proporcionar un animal de compañía que requiere tratamiento para el cáncer; y

- formar una respuesta inmunitaria en el animal de compañía frente a un receptor P2X₇ no funcional;

minimizando de este modo la progresión del cáncer en el animal de compañía.

En un tercer aspecto la invención proporciona un anticuerpo entero o un fragmento del mismo como se define en el presente documento, para su uso en la minimización de la progresión del cáncer de acuerdo con la invención, en el que se administra un inmunógeno a un perro que ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio para el tratamiento del cáncer, en el que el sitio de unión a antígeno no propio que recibió el perro para el tratamiento del

cáncer no se une al inmunógeno. En el presente documento se divulga un método para minimizar la progresión del cáncer en un animal de compañía, incluyendo el método las etapas de:

- 5
- proporcionar un animal de compañía que ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio para el tratamiento del cáncer;
 - formar una respuesta inmunitaria en el animal de compañía frente a un receptor P2X₇ no funcional;

minimizando de este modo la progresión del cáncer en el animal de compañía.

10

También se divulga en el presente documento un uso de:

- 15
- un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable para la unión a un receptor P2X₇ no funcional; o
 - un receptor P2X₇ o un fragmento de un receptor P2X₇;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un animal de compañía.

20 Aún en un aspecto adicional la invención proporciona un anticuerpo entero o fragmento como se define en el presente documento, para su uso para minimizar la progresión del cáncer de acuerdo con la presente invención, en el que el anticuerpo o fragmento se forma proporcionando un inmunógeno en el perro, en forma de un receptor P2X₇ o un fragmento del receptor P2X₇ que tiene la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇ en el perro. En el presente documento se divulga un uso de:

25

- un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable para la unión a un receptor P2X₇ no funcional; o
- un receptor P2X₇ o un fragmento de un receptor P2X₇;

30

para el tratamiento del cáncer en un animal de compañía.

En todavía otros casos adicionales, la invención proporciona un kit o composición para su uso en el tratamiento de un cáncer en un animal de compañía, incluyendo el kit:

35

- un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable para la unión a un receptor P2X₇ no funcional; o
- un receptor P2X₇ o un fragmento de un receptor P2X₇;

40

- instrucciones escritas para su uso en un método o una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

Los aspectos adicionales de la presente invención y las realizaciones adicionales de los aspectos descritos en los párrafos precedentes serán evidentes a partir de la siguiente descripción, dada a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos.

45

Breve descripción de los dibujos

- Figura 1. Secuencia de aminoácidos del receptor P2X₇.
50 Figura 2. Alineamiento de la secuencia de aminoácidos de los receptores P2X₇ canino y humano.
Figura 3. Respuesta de anticuerpos anti E200 detectada mediante ELISA

Descripción detallada de las realizaciones

55 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones, se entenderá que la intención no es limitar la invención a las realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención incluya todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que puedan estar incluidas dentro del ámbito de la presente invención, como se define en las reivindicaciones.

60 Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ningún modo a los métodos y materiales descritos.

Se entenderá que la invención divulgada y definida en la presente memoria descriptiva se extiende a todas las combinaciones alternativas de dos o más de las características del animal mencionadas o evidentes a partir del texto

65

o los dibujos. Todas estas combinaciones distintas constituyen diversos aspectos alternativos de la invención.

A Definiciones

5 A fin de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicarán en general las siguientes definiciones y, cuando sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y viceversa. En caso de que cualquier definición expuesta entre en conflicto con cualquier documento incorporado aquí como referencia, prevalecerá la definición que se expone a continuación.

10 Como se usa en el presente documento, excepto en donde el contexto requiera otra cosa, no se pretende que el término "comprender" y las variaciones del término, tales como "que comprende", "comprende" y "comprendido", excluyan aditivos, componentes, números enteros o etapas adicionales.

"Animal de compañía" se refiere en general a un animal que es una mascota o "compañía" de una persona. Los
15 gatos (felinos) y los perros (cánidos) son los ejemplos.

"Receptor purinérgico" se refiere en general a un receptor que utiliza una purina (tal como ATP) como ligando.

"Receptor P2X₇" se refiere en general a un receptor purinérgico formado a partir de tres subunidades o monómeros
20 protéicos, teniendo al menos uno de estos monómeros una secuencia de aminoácidos sustancialmente como se muestra en la Figura 1, o una secuencia de cánido sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En la medida en que el receptor P2X₇ está formado por tres monómeros, este es un "trímero" o "trimérico". "Receptor P2X₇" puede ser un receptor funcional o no funcional como se describe a continuación. "Receptor P2X₇" abarca variantes de origen natural del receptor P2X₇, por ejemplo, en el que los monómeros de P2X₇ son variantes de corte y empalme,
25 variantes alélicas e isoformas, incluyendo formas truncadas o secretadas de origen natural de los monómeros que forman el receptor P2X₇ (por ejemplo, una forma que consiste en la secuencia del dominio extracelular o de la forma truncada de este), formas variantes de origen natural (por ejemplo, formas cortadas y empalmadas de forma alternativa) y variantes alélicas de origen natural. En determinadas realizaciones de la invención, los polipéptidos monoméricos de P2X₇ de secuencia nativa divulgados en el presente documento son polipéptidos de secuencia
30 nativa de longitud completa o maduros que comprenden la secuencia de aminoácidos de longitud completa mostrada en la Figura 1, o una secuencia de cánido sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En determinadas realizaciones el receptor P2X₇ puede tener que secuencia de aminoácidos que está modificada, por ejemplo, diversos aminoácidos en la secuencia mostrada en la Figura 1 o una secuencia de cánido sustancialmente como se muestra en la Figura 2, pueden sustituirse, delecionarse o puede insertarse un resto.

35 "Receptor P2X₇ funcional" se refiere en general a una forma del receptor P2X₇ que tiene un sitio de unión o hendidura para la unión al ATP. Cuando está unido al ATP, el receptor forma un canal de sodio/calcio no selectivo que se convierte en una estructura similar a un poro que permite el ingreso de iones calcio en el citosol, una consecuencia de lo cual puede ser la muerte celular programada. En la homeostasis normal, la expresión de los
40 receptores P2X₇ funcionales se limita en general a células que experimentan muerte celular programada, tales como los timocitos, las células dendríticas, los linfocitos, los macrófagos y los monocitos. Puede haber algo de expresión de receptores P2X₇ funcionales en eritrocitos.

"Receptor P2X₇ no funcional" se refiere en general a una forma de un receptor P2X₇ que tiene una conformación
45 mediante la cual el receptor no tiene la capacidad de formar un poro apoptótico. Se presenta un ejemplo cuando uno o más de los monómeros tiene una isomerización en *cis* en la Pro210 (de acuerdo con la SEQ ID NO: 1). La isomerización puede presentarse en monómeros de mamífero humano y no humano a partir de cualquier acontecimiento molecular que conduzca al plegamiento erróneo del monómero incluyendo, por ejemplo, la mutación de la secuencia primaria del monómero o un procesamiento postraduccional anómalo. Una consecuencia de la
50 isomerización es que el receptor no tiene la capacidad de unirse al ATP en uno o más de los sitios de unión a ATP en el trímero y, de este modo, de extender la apertura del canal. En particular, cuando uno de los tres monómeros se compacta de forma incorrecta y, como consecuencia, dos sitios de unión a ATP se alteran. En estas circunstancias, el receptor no puede formar un poro y esto limita el grado en el que los iones de calcio pueden entrar al citosol. Solo se mantiene una actividad parcial del canal. Los receptores P2X₇ no funcionales se expresan en una amplia
55 diversidad de cánceres epiteliales y hematopoyéticos.

"Epítipo E200" se refiere en general a un epítipo presentado en un receptor P2X₇ no funcional. En los seres humanos la secuencia es GHNYTTRNILPGLNITC. En los cánidos la secuencia es GHNYTTRNILPDINITC.

60 "Epítipo E300" se refiere en general a un epítipo presentado en un receptor P2X₇ no funcional. En los seres humanos y los cánidos la secuencia es idéntica, en concreto: KYKKNVEKRTLKVF.

"Epítipo combinado" se refiere en general a un epítipo que está formado por la yuxtaposición de los epítipos E200 y E300. El punto de diferencia en E200 entre cánidos y seres humanos no está contenido en el epítipo compuesto
65 canino, lo que significa que los epítipos compuestos caninos y humanos son idénticos. Aunque la secuencia del

receptor P2X₇ felino no se ha caracterizado, los datos serológicos en el presente documento demuestran que el epítipo compuesto felino es idéntico o sustancialmente el mismo que el epítipo compuesto canino y humano.

5 “Anticuerpos” o “inmunoglobulinas”, o “las Ig”, son proteínas gammaglobulinas que se encuentran en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, que actúan en el sistema inmunitario para unirse al antígeno, identificando por lo tanto y/o neutralizando objetos extraños.

10 En general los anticuerpos son una glucoproteína heterotetramérica que constan de dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Cada cadena L está unida a una cadena H mediante un enlace disulfuro covalente. Las dos cadenas H están unidas entre sí mediante uno o más enlaces disulfuro, dependiendo del isotipo de la cadena H. Cada cadena H y L tiene también puentes disulfuro intracadena regularmente espaciados.

15 Las cadenas H y L definen dominios de Ig específicos. De forma más particular, cada cadena H tiene en el extremo N un dominio variable (V_H) seguido de tres dominios constantes (C_H) para cada una de las cadenas α y γ, y cuatro dominios C_H para los isotipos μ y ε. Cada cadena L tiene en su extremo N un dominio variable (V_L) seguido de un dominio constante (C_L) en su otro extremo. El V_L está alineado con el V_H y el C_L con el primer dominio constante de la cadena pesada (C_{H1}).

20 Los anticuerpos pueden asignarse a distintas clases o isotipos. Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, que tiene cadenas pesadas designadas como α, δ, e, γ y μ, respectivamente. Las clases γ y α se dividen adicionalmente en subclases basándose en diferencias relativamente menores en la secuencia y función de C_H, por ejemplo, los seres humanos expresan las siguientes subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. La cadena L de cualquier especie de vertebrado puede asignarse a uno de dos tipos claramente distintos, denominados 25 kappa y lambda, a base de las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes.

30 El dominio constante incluye la porción Fc, la cual comprende las porciones carboxilo terminales de ambas cadenas H que se mantienen unidas mediante disulfuros. Las funciones efectoras de los anticuerpos, tales como la ADCC, están determinadas por las secuencias en la región Fc, región que también es la parte reconocida por los receptores Fc (FcR) que se encuentran en determinados tipos de células.

35 El emparejamiento de un V_H y un V_L juntos forma una “región variable” o “domino variable”, que incluye los dominios amino terminales de la cadena pesada o ligera del anticuerpo. El dominio variable de la cadena pesada puede denominarse “V_H”. El dominio variable de la cadena ligera puede denominarse “V_L”. El dominio V contiene un “sitio de unión a antígeno” que afecta la unión al antígeno y define la especificidad de un anticuerpo particular por su antígeno particular. Las regiones V abarcan aproximadamente 110 restos de aminoácido y consisten en tramos relativamente invariables denominados regiones marco conservadas (las FR) (en general aproximadamente 4) de 15-30 aminoácidos separados por regiones más cortas de extrema variabilidad llamadas “regiones hipervariables” (en general aproximadamente 3), que en general son cada una de 9-12 aminoácidos de longitud. Las FR adoptan en 40 gran medida una configuración de lámina β y las regiones hipervariables forman bucles que conectan, y en algunos casos forman parte de, la estructura de la lámina β.

45 “Región hipervariable” se refiere a las regiones de un dominio variable de anticuerpo que son hipervariables en secuencia y/o forman bucles estructuralmente definidos. En general, los anticuerpos comprenden seis regiones hipervariables; tres en el V_H (H1, H2, H3) y tres en el V_L (L1, L2, L3).

Restos de “armazón” o de “FR” son los restos del dominio variable que no son los restos de la región hipervariable como se define en el presente documento.

50 “Un péptido para formar un sitio de unión a antígeno” se refiere en general a un péptido que puede formar una conformación que confiere la especificidad de un anticuerpo por un antígeno. Los ejemplos incluyen un anticuerpo entero o estructuras relacionadas con un anticuerpo entero, fragmentos de un anticuerpo entero que incluyen un dominio variable, dominios variables o fragmentos del mismo, incluyendo las cadenas ligera y pesada o fragmentos de las cadenas ligera y pesada que incluyen algunas sin todas las regiones hipervariables o regiones constantes.

55 Un “sitio de unión a antígeno” se refiere en general a una molécula que incluye al menos las regiones hipervariable y marco conservadas que son necesarias para impartir la función de unión a antígeno a un dominio V. En un método descrito en el presente documento, un sitio de unión a antígeno puede estar en forma de un anticuerpo o de un fragmento de anticuerpo (tal como un dAb, Fab, Fd, Fv, F(ab')₂ o scFv).

60 Un anticuerpo “intacto” o “entero” es uno que comprende un sitio de unión a antígeno así como un C_L y al menos los dominios constantes de la cadena pesada, C_{H1}, C_{H2} y C_{H3}. Los dominios constantes pueden ser dominios constantes de secuencia nativa (por ejemplo, dominios constantes de la secuencia nativa humana) o variantes de la secuencia de aminoácidos de los mismos.

65

“Fragmentos de anticuerpo entero que incluyen un dominio constante” incluye fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo monocatenario; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

5 El “fragmento Fab” consisten en una cadena L completa junto con el dominio de la región variable de la cadena H (V_H) y el primer dominio constante de una cadena pesada (C_{H1}). Cada fragmento Fab es monovalente con respecto a la unión al antígeno, es decir, tiene un único sitio de unión a antígeno.

Un “fragmento Fab” difiere de los fragmentos Fab en que tiene unos pocos restos adicionales en el extremo carboxilo del dominio C_{H1}, incluyendo una o más cisteínas procedentes de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación en el presente documento para el Fab' en el cual el resto (o restos) de cisteína de los dominios constantes portan un grupo tiol libre.

Un “fragmento F(ab')₂” corresponde en líneas generales a dos fragmentos Fab unidos mediante disulfuros que tienen una actividad de unión a antígeno divalente y que todavía es capaz de entrecruzarse con el antígeno.

Un “Fv” es el fragmento mínimo de anticuerpo que contiene un sitio de reconocimiento de antígeno y de unión completo. Este fragmento consiste en un dímero de la región variable de una cadena pesada y uno de una ligera en asociación estrecha no covalente.

En una especie de Fv monocatenario (scFv), un dominio variable de una cadena pesada y de una ligera pueden estar unidos covalentemente mediante un enlazador peptídico flexible, de forma que las cadenas ligera y pesada puedan asociarse en una estructura “dimérica” análoga a la de las especies Fv bicatenarias. Del plegamiento de estos dos dominios emanan seis bucles hipervariables (3 bucles de cada cadena H y L) que aportan los restos de aminoácido para la unión al antígeno y confieren al anticuerpo la especificidad de unión al antígeno.

“Fv monocatenario”, también abreviado como “sFv” o “scFv”, son fragmentos de anticuerpo que comprenden los dominios de anticuerpo V_H y V_L conectados para formar una cadena polipeptídica única. Preferentemente, el polipéptido scFv comprende adicionalmente un enlazador de polipéptido entre los dominios V_H y V_L que permite que el scFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno.

Un “dominio variable único” es la mitad de un Fv (que comprende solo tres CDR específicas para un antígeno) que tiene la capacidad de reconocer y de unirse al antígeno, aunque con una afinidad menor que el sitio de unión completo.

“Diacuerpos” se refiere a fragmentos de anticuerpo con dos sitios de unión a antígeno, cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de la cadena pesada (V_H) conectado a un dominio variable de la cadena ligera (V_L) en la misma cadena polipeptídica (V_H-V_L). Los fragmentos de anticuerpo pequeños se preparan mediante la construcción de fragmentos sFv (véase el párrafo precedente) con enlazadores cortos (de aproximadamente 5-10 restos) entre los dominios V_H y V_L, de forma que se logra el emparejamiento intercadena pero no el intracadena de los dominios V, dando como resultado un fragmento bivalente, es decir, un fragmento que tiene dos sitios de unión a antígeno.

Los diacuerpos pueden ser bivalentes o biespecíficos. Los diacuerpos biespecíficos son heterodímeros de dos fragmentos sFv “entrecruzados” en los que los dominios V_H y V_L de los dos anticuerpos están presentes en distintas cadenas polipeptídicas. Los triacuerpos y los tetracuerpos también se conocen de forma general en la técnica.

Un “anticuerpo aislado” es uno que se ha identificado y separado y/o recuperado a partir de un componente de su entorno preexistente. Los componentes contaminantes son materiales que interferirían con los usos terapéuticos del anticuerpo y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteináceos o no proteináceos.

“Anticuerpo monoclonal” se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos del animal que comprenden la población son idénticos excepto por las posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos frente a un sitio antigénico o determinante o único en el anticuerpo. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos en que pueden sintetizarse en una forma no contaminada por otros anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales pueden prepararse mediante la metodología de hibridoma. Los “anticuerpos monoclonales” también pueden aislarse a partir de bibliotecas de anticuerpos en fagos utilizando las técnicas.

Los anticuerpos monoclonales del presente documento incluyen anticuerpos “quiméricos” en los cuales una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica a, u homóloga con, las secuencias correspondientes en anticuerpos obtenidos a partir de especies particulares o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras la cadena (o cadenas) restante es idéntica a, u homóloga con, las secuencias correspondientes en anticuerpos obtenidos de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos

de tales anticuerpos, mientras presenten la actividad biológica deseada.

La expresión "*anticuerpo anti receptor P2X₇*" o "*un anticuerpo que se une al receptor P2X₇*" se refiere a un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse al receptor P2X₇ con suficiente afinidad, de tal forma que el anticuerpo sea útil como un agente de diagnóstico y/o terapéutico en el direccionamiento al receptor P2X₇, normalmente el receptor P2X₇ no funcional. Preferentemente, el grado de unión de un anticuerpo frente al receptor P2X₇ con una proteína receptora P2X₇ no relacionada es menor de aproximadamente el 10 % de la unión del anticuerpo al receptor P2X₇ medida, por ejemplo, mediante un radioinmunoensayo (RIA). En determinadas realizaciones, un anticuerpo que se une al receptor P2X₇ tiene una constante de disociación (K_d) de < 1 μM, < 100 nM, 10 nM, < 1 nM o < 0,1 nM. En un anticuerpo anti receptor P2X₇ no funcional es en general uno que tiene algunas o todas estas características serológicas y que se une a los receptores P2X₇ no funcionales, pero no a los receptores P2X₇ funcionales.

Un anticuerpo "*con afinidad madurada*" es uno con una o más modificaciones en una o más de las regiones hipervariables del mismo, lo que da como resultado una mejora de la afinidad del anticuerpo por el antígeno, en comparación con un anticuerpo parental que no posee la alteración (o alteraciones). Los anticuerpos con afinidad madurada preferentes tendrán afinidades nanomolares o incluso picomolares por el antígeno diana. Los anticuerpos con afinidad madurada se producen mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Un "*anticuerpo bloqueante*" o un anticuerpo "*antagonista*" es uno que inhibe o reduce la actividad biológica del antígeno al que se une. Los anticuerpos bloqueantes o anticuerpos antagonistas preferentes inhiben sustancial o completamente la actividad biológica del antígeno.

Un "*anticuerpo agonista*", como se usa en el presente documento, es un anticuerpo que imita al menos una de las actividades funcionales de un polipéptido de interés.

"*Afinidad de unión*" se refiere en general a la fuerza de la suma total de las interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (por ejemplo, un anticuerpo) y su compañero de unión (por ejemplo, un antígeno). A menos que se indique otra cosa, como se usa en el presente documento "*afinidad de unión*" se refiere a la afinidad de unión intrínseca, que refleja una interacción de 1:1 entre los miembros de un par de unión (por ejemplo, anticuerpo y antígeno). La afinidad de una molécula X por su compañera Y puede, en general, representarse mediante la constante de disociación (K_d). La afinidad puede medirse mediante métodos comunes conocidos en la técnica, incluyendo los descritos en el presente documento. Los anticuerpos de baja afinidad en general se unen al antígeno de forma lenta y tienden a disociarse fácilmente, mientras que los anticuerpos de alta afinidad en general se unen al antígeno más rápido y tienden a permanecer unidos durante más tiempo. Se conoce en la técnica una diversidad de métodos para medir la afinidad de unión, cualquiera de los cuales puede utilizarse para los fines de la presente invención.

"*Tratamiento*" se refiere en general tanto a los tratamientos terapéuticos como a las medidas profilácticas o preventivas.

Los animales que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen un tumor benigno, precanceroso o no metastásico así como aquellos en los que debe prevenirse la presencia o recurrencia de cáncer.

El objeto o resultado del tratamiento puede ser reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor primario; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el trastorno.

La eficacia del tratamiento puede medirse evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, las tasas de respuesta (TR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida.

En una realización, el anticuerpo entero o un fragmento del mismo, es particularmente útil para extender el tiempo transcurrido hasta la progresión.

En una realización, el anticuerpo entero o un fragmento del mismo, es particularmente útil para extender la supervivencia del animal, incluyendo la supervivencia global así como la supervivencia sin progresión.

En una realización, el anticuerpo entero o un fragmento del mismo, es particularmente útil para proporcionar una respuesta completa a la terapia, mediante lo cual todos los signos del cáncer han desaparecido en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se ha curado.

En una realización, el anticuerpo entero o un fragmento del mismo, es particularmente útil para proporcionar una respuesta parcial a la terapia, mediante lo cual ha habido una disminución del tamaño de uno o más tumores o lesiones, o en la extensión del cáncer en el cuerpo en respuesta al tratamiento.

“Precanceroso” o “preneoplasia” se refiere en general a una condición o un crecimiento que normalmente precede o se desarrolla en el cáncer. Un crecimiento “precanceroso” puede tener células que se caracterizan por una regulación del ciclo celular, una proliferación o una diferenciación anómala, lo que puede determinarse mediante marcadores del ciclo celular.

5

“Una afección o síntoma asociado” [con el cáncer] puede ser cualquier patología que se presenta como consecuencia de, que precede o que procede del cáncer. Por ejemplo, cuando el cáncer es un cáncer de piel, la afección o síntoma relevante puede ser una infección microbiana. Cuando el cáncer es un tumor secundario, la afección o síntoma puede relacionarse con la disfunción orgánica del órgano relevante que tiene metástasis tumoral.

10 En una realización, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento son para la administración o el tratamiento de una afección o síntoma en un animal que está asociado con un cáncer en el animal.

Una molécula “no propia”, tal como un sitio de unión a antígeno “no propio” o anticuerpo “no propio”, se refiere a una molécula que se ha producido fuera de, o exógena a, un cuerpo en el cual la molécula se debe proporcionar, por ejemplo, para un tratamiento. Como ejemplo, las moléculas sintéticas o recombinantes son “no propias”. Adicionalmente, una molécula que se genera en un animal y se administra a otro animal para un tratamiento es “no propia”. Los sitios de unión a antígeno y anticuerpos “no propios” pueden utilizarse en conformidad con la invención para la transferencia adoptiva de inmunidad, por ejemplo, como se produce en la infusión de anticuerpos. Por el contrario, una molécula que se genera dentro de un animal que debe tratarse con esa molécula es en general una molécula “propia” o “endógena”. Un ejemplo de una molécula “propia” es un sitio de unión a antígeno o anticuerpo que se genera o se origina a partir de una respuesta inmunitaria adaptativa al inmunógeno.

“Nivel de sitios de unión a antígeno no propios en circulación” en el animal se refiere en general a la concentración del sitio de unión a antígeno en un fluido corporal, preferentemente en sangre periférica.

25 Un “nivel sustancialmente indetectable de sitios de unión a antígeno no propios en circulación” se refiere en general a la concentración de sitios de unión a antígeno exógenos (es decir, los que se han administrado mediante transferencia adoptiva), que es al menos la mitad de la concentración de los sitios de unión a antígeno en circulación en el momento de la administración de los sitios de unión a antígeno, preferentemente el 25 % o el 10 %, o el 5 % o el 1 % de dicha concentración, o de lo contrario menor de 0,001 mg/kg del animal. La frase también puede referirse a una circunstancia en la que los sitios de unión a antígeno que se han proporcionado para la inmunoterapia del cáncer no se pueden detectar en absoluto.

Un cáncer que es “sustancialmente indetectable” se refiere en general a una circunstancia en donde la terapia ha reducido el tamaño, el volumen u otra medida física de un cáncer, de forma que utilizando técnicas de detección convencionales relevantes tales como la formación de imágenes *in vivo* el cáncer no sea claramente detectable como consecuencia de la terapia. La frase también se refiere a la circunstancia en donde el cáncer no puede detectarse en absoluto.

“Que forman una respuesta inmunitaria” se refiere en general a la invocación o inducción de una inmunidad específica para el antígeno a través del sistema inmunitario adaptativo. Como se entiende en general en la técnica, la inducción de una inmunidad específica para el antígeno se distingue de la transferencia adoptiva de inmunidad, siendo un ejemplo de lo último la inmunoterapia del cáncer convencional por la administración de un anticuerpo exógeno o no propio.

45 B. Inmunoterapia del cáncer mediante infusión de anticuerpos

Aunque el perfil de expresión tisular de los receptores P2X₇ no funcionales en tejidos humanos normales, preneoplásicos y neoplásicos se entendía en el momento de la invención, se sabía muy poco con respecto a la expresión tisular de los receptores P2X₇ no funcionales en animales no humanos, en especial animales de compañía tales como gatos y perros.

En particular, no se sabía si los receptores no funcionales triméricos se expresan en tejido vivo en animales de compañía y en particular en qué tejidos. Adicionalmente, no se sabía si se encontraría expresión en tejidos cancerosos y, de ser así, en qué medida se limitaría la expresión a los tejidos cancerosos. Por consiguiente, no se sabía si determinados cánceres de animales de compañía expresan el receptor P2X₇ no funcional ni si el tratamiento con anticuerpos tendría una toxicidad significativa para las células normales.

Adicionalmente, no se sabía si los epitopos específicos de cáncer observados en los seres humanos en tejido canceroso vivo están presentes en el tejido canceroso en animales de compañía. En el momento de la invención, esto era directamente relevante para la pregunta de cómo generar anticuerpos antineoplásicos en animales de compañía. En particular, no se conocía en absoluto la secuencia del receptor de gato.

Se sabía que la secuencia de P2X₇ de perro era significativamente distinta del receptor P2X₇ humano en la región de la secuencia de perro que corresponde con E200 en el ser humano, en donde se sabía que de forma inmediata al carboxilo de la prolina210 clave (conocida en el ser humano por dar lugar a la no funcionalidad del receptor

humano), la secuencia de perro tiene una sustitución no conservativa de un aspartato cargado negativamente en lugar de la glicina neutra como en el ser humano. Adicionalmente, de las otras diferencias de aminoácidos entre perro y ser humano, se conocía que al menos aproximadamente el 55 % de estas son sustituciones no conservativas y que hay una inserción no encontrada en ser humano. Véase en particular la Figura 2.

5 Resumiendo lo anterior, en el momento de la invención no se sabía si los receptores P2X₇ no funcionales existían en los animales de compañía, incluyendo perros y gatos, y por lo tanto no se sabía si los receptores P2X₇ podían utilizarse como biomarcadores para el tratamiento del cáncer en animales de compañía como se habían utilizado para los seres humanos.

10 Como se describe en el presente documento, los inventores han demostrado que los anticuerpos de oveja generados frente a una inmunización con un péptido que tiene el epítipo E200 son altamente eficaces para el tratamiento de una amplia diversidad de cánceres que tienen una incidencia más alta en animales de compañía y con efectos secundarios o toxicidad mínimos. A partir de esto, los inventores han identificado que en perros y gatos
15 determinadas células cancerosas vivas expresan receptores P2X₇ no funcionales. Dada la toxicidad mínima, la expresión de estos receptores parece limitarse a los tejidos preneoplásicos o neoplásicos. Adicionalmente, a pesar de las diferencias, por ejemplo entre las secuencias de P2X₇ de perro y ser humano, estos receptores de animales de compañía parecen tener una conformación extracelular muy similar a la que se ha encontrado en el epítipo E200 de ser humano.

20 Adicionalmente y de forma sorprendente, los inventores han identificado que los anticuerpos xenogénicos generados frente al inmunógeno P2X₇ xenogénico son altamente eficaces para el tratamiento del cáncer de animales de compañía, incluyendo gatos y perros.

25 Por lo tanto, en un primer aspecto la invención proporciona un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable de unión a un receptor P2X₇ no funcional que se expresa en un animal de compañía, para su uso en la minimización de la progresión del cáncer en el animal de compañía, en el que el animal de compañía es un perro. En el presente documento se divulga un método para minimizar la progresión del cáncer en un animal de compañía, incluyendo el método las etapas de:

30 - proporcionar un animal de compañía en el cual la progresión del cáncer debe minimizarse; y
- proporcionar en el animal de compañía un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable para la unión a un receptor P2X₇ no funcional que expresa el animal;

35 minimizando de este modo la progresión del cáncer en el animal.

En un caso adicional, la divulgación proporciona el uso de un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable para la unión a un receptor P2X₇ no funcional, en la fabricación de un medicamento para
40 el tratamiento del cáncer en un animal de compañía.

En aún un aspecto adicional, la invención proporciona un anticuerpo entero o fragmento del mismo como se define en el presente documento, para su uso para minimizar la progresión del cáncer de acuerdo con la presente invención, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo trata el cáncer o afección, o síntoma asociado con el
45 cáncer en el perro. En el presente documento se divulga el uso de un anticuerpo entero o fragmento del mismo que incluye un dominio variable, para la unión a un receptor P2X₇ no funcional para el tratamiento del cáncer en un animal de compañía.

Un animal que debe tratarse en conformidad con el primer aspecto de la invención puede ser uno que ha recibido o
50 va a recibir uno cualquiera de los anticuerpos terapéuticos indicados para oncología.

En una realización del primer aspecto, el sitio de unión a antígeno de un anticuerpo puede ser uno que discrimine entre receptores P2X₇ funcionales y no funcionales, para unirse a receptores a no funcionales pero no a receptores funcionales. Los ejemplos de estos sitios de unión a antígeno son los que se unen al epítipo E200, el epítipo E300
55 o el epítipo combinado, como por ejemplo en los documentos PCT/AU2002/000061, PCT/AU2002/001204, PCT/AU2007/001540, PCT/AU2007/001541, PCT/AU2008/001364, PCT/AU2008/001365, PCT/AU2009/000869 y PCT/AU2010/001 070.

El sitio de unión a antígeno puede tomar la forma de un anticuerpo entero o un fragmento de anticuerpo entero, tal
60 como un Fab, un Fab', un F(ab')₂ y un Fv, un anticuerpo monocatenario o un dominio variable individual.

El sitio de unión a antígeno puede ser singénico, alogénico o xenogénico con respecto al animal de compañía que va a recibirlo para el tratamiento del cáncer.

65 Normalmente, el sitio de unión a antígeno es no propio o exógeno, lo que significa que se ha encontrado o aislado

fuera del animal que se está tratando de acuerdo con los métodos de la invención.

El sitio de unión a antígeno puede tener afinidad madurada.

El sitio de unión a antígeno puede tener múltiples especificidades o valencias.

5

El sitio de unión a antígeno puede adaptarse para ajustarse a la administración mediante un método seleccionado.

10 El anticuerpo puede ser un anticuerpo entero de cualquier isotipo. El anticuerpo puede ser uno obtenido de antisueros monoclonales o policlonales. El anticuerpo puede producirse mediante un hibridoma o por expresión recombinante, o puede obtenerse a partir de un suero, por ejemplo, como puede obtenerse a partir de un mamífero, en particular de un ser humano o un ratón. El anticuerpo también puede obtenerse a partir de un ave.

15 El anticuerpo puede ser quimérico, es decir uno que contiene dominios variables humanos y dominios constantes no humanos. Como alternativa, puede humanizarse, es decir uno formado por el injertado de CDR no humanas en un armazón de anticuerpo humano. Aún más, el anticuerpo puede ser completamente humano.

El anticuerpo puede modificarse con respecto a la función efectora para potenciar, por ejemplo, la eficacia del anticuerpo en el tratamiento del cáncer.

20 Cuando el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en dAb, Fab, Fd, Fv, F(ab')₂, scFv y CDR.

La cantidad de dosificación, la frecuencia de dosificación, las vías de administración, etc., se describen con detalle a continuación.

25

30 Los expertos en la materia conocen bien o pueden determinar fácilmente los métodos de preparación y de administración de anticuerpos a un animal que lo necesite. La vía de administración puede ser, por ejemplo, oral, parenteral (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intradérmica, rectal o vaginal), por inhalación o tópica. Una forma de administración sería una solución para inyección, en particular para inyección o goteo intravenoso o intraarterial, que comprenda un tampón (por ejemplo, tampón acetato, fosfato o citrato), un tensioactivo (por ejemplo, polisorbato), de forma opcional un agente estabilizante (por ejemplo, albúmina). En otros métodos los anticuerpos pueden suministrarse de forma directa en el sitio de la enfermedad aumentando de este modo la exposición al anticuerpo de la célula o tejido enfermo.

35 Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas (los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados) o no acuosas (los disolventes no acuosos son el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales tales como el aceite de oliva y los ésteres orgánicos inyectables tales como el etil oleato). Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tampón fosfato 0,01-0,1M y preferentemente 0,05M, o solución salina al 0,9 %. Otros vehículos parenterales comunes incluyen soluciones de fosfato de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, Ringer lactato o aceites no volátiles. Los vehículos intravenosos incluyen reforzadores de fluidos y nutrientes, reforzadores de electrolitos, tales como los basados en la dextrosa de Ringer, y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes, y similares.

45

50 De forma más particular, las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles, en tales casos la composición debe estar estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista una jeringabilidad fácil. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y preferentemente se preservarán frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El transportador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones adecuadas para su uso en los métodos terapéuticos divulgados en el presente documento se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 16^a ed. (1980).

60 La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferente incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes, tales como manitol y sorbitol, o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectable puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

65 En cualquier caso, las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando un compuesto activo (por

ejemplo, sitio de unión a antígeno), en la cantidad necesaria, en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados en el presente documento, según sea necesario, seguido de la esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, el cual contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferentes de preparación son el secado al vacío y la liofilización, los cuales producen un polvo de un principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución esterilizada anteriormente por filtración de los mismos. Las preparaciones para las inyecciones se procesan, rellenan en recipientes tales como ampollas, bolsas, frascos, jeringas o viales, y se sellan en condiciones asépticas de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Adicionalmente, las preparaciones pueden envasarse y venderse en forma de un kit. Tales artículos de fabricación preferentemente tendrán etiquetas o prospectos de envase que indiquen que las composiciones asociadas son útiles para el tratamiento de un sujeto que padece o que está predispuesto a trastornos.

Las dosis eficaces de las composiciones de la presente invención, para el tratamiento de trastornos como se describe en el presente documento, varían dependiendo de muchos factores distintos, incluyendo los medios de administración, el sitio diana, el estado fisiológico del paciente, de si el paciente es un ser humano o un animal, los otros medicamentos administrados y de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. Para optimizar la seguridad y la eficacia las dosificaciones de tratamiento pueden titularse utilizando métodos rutinarios conocidos para los expertos en la materia.

Para el tratamiento de determinados trastornos con un anticuerpo, la dosificación puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 a 100 mg/kg y de forma más habitual de 0,01 a 5 mg/kg (por ejemplo, 0,02 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, etc.) de peso corporal del hospedador. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser de 1 mg/kg de peso corporal o de 10 mg/kg de peso corporal, o estar dentro del intervalo de 1-10 mg/kg, preferentemente al menos de 1 mg/kg. También se pretende que las dosis intermedias en los intervalos anteriores estén dentro del ámbito de la invención. Pueden administrarse a los sujetos tales dosis de forma diaria o en días alternos, de forma semanal o de acuerdo con cualquier otro programa determinado mediante el análisis empírico. Un tratamiento ejemplar conlleva la administración en múltiples dosificaciones durante un periodo prolongado, por ejemplo, de al menos seis meses. Los regímenes de tratamiento ejemplares adicionales conllevan la administración una vez cada dos semanas o una vez por mes, o una vez cada 3 a 6 meses. Los programas de dosificación ejemplares incluyen 1-10 mg/kg o 15 mg/kg en días consecutivos, 30 mg/kg en días alternos o 60 mg/kg por semana. En algunos métodos, se administran de forma simultánea dos o más sitios de unión a antígeno con distintas especificidades de unión, en cuyo caso las dosificaciones de cada uno de los sitios de unión a antígeno administrados están incluidas dentro de los intervalos indicados.

El anticuerpo para la unión a un receptor P2X₇ no funcional expresado en una célula puede administrarse en múltiples ocasiones. Los intervalos entre las dosificaciones individuales pueden ser semanales, mensuales o anuales. Los intervalos también pueden ser irregulares, según se indique mediante la medición de los niveles sanguíneos del polipéptido diana o de la molécula diana en el paciente. En algunos métodos, la dosificación se ajusta para lograr una concentración plasmática del polipéptido de 1-1000 ug/ml y en algunos métodos de 25-300 ug/ml. Como alternativa, el anticuerpo puede administrarse como una formulación de liberación sostenida, en cuyo caso se requiere una administración menos frecuente. La dosificación y la frecuencia varían dependiendo de la semivida del anticuerpo en el paciente. Además, la semivida de un anticuerpo puede prolongarse a través de la fusión con un polipéptido o fracción estable, por ejemplo, albúmina o PEG. En general, los anticuerpos humanizados presentan la semivida más larga, seguidos de los anticuerpos quiméricos y los anticuerpos no humanos. En una realización, el anticuerpo puede administrarse en forma no conjugada. En otra realización, el anticuerpo puede administrarse múltiples veces en forma conjugada. En determinadas aplicaciones terapéuticas, en ocasiones se requiere una dosificación relativamente alta (por ejemplo, de hasta 400 mg/kg de molécula de unión anti P2X₇, por ejemplo, de anticuerpo por dosis), a intervalos relativamente cortos, hasta que la progresión de la enfermedad se reduzca o acabe, o preferentemente hasta que el paciente muestre una mejoría parcial o completa de los síntomas de la enfermedad. Las cantidades pueden ser varios logs inferior (es decir, 2 a 3 logs inferior) cuando el anticuerpo está conjugado con un radioisótopo o fármaco citotóxico.

Los agentes terapéuticos pueden administrarse por medios parenterales, tópicos, intravenosos, orales, subcutáneos, intrarteriales, intracraneales, intraperitoneales, intranasales o intramusculares, para un tratamiento profiláctico y/o el terapéutico, en algunos métodos los agentes se inyectan de forma directa en un tejido particular donde las células con el receptor P2X₇ no funcionales se han acumulado, por ejemplo, mediante inyección intracraneal. La inyección intramuscular o infusión intravenosa son preferentes para la administración del anticuerpo.

Un anticuerpo puede, de forma opcional, administrarse en combinación con otros agentes que son eficaces en el tratamiento del trastorno o afección que necesita de tratamiento (por ejemplo, profiláctico o terapéutico). Los ejemplos son agentes utilizados comúnmente para quimioterapia o radioterapia en oncología. De forma adicional o como alternativa, el anticuerpo o agente puede administrarse antes, durante o después de la intervención quirúrgica para la resección o extirpación del tumor o tejido.

65

En conformidad con el primer aspecto de la invención, en una realización el anticuerpo entero o fragmento del mismo puede ser para el tratamiento del cáncer, en especial para el tratamiento terapéutico del cáncer.

En una realización, el objetivo o resultado del tratamiento es uno o más de:

- 5
- para reducir el número de células cancerosas;
 - para reducir el tamaño del tumor primario;
- 10
- para inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos;
 - para inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral;
- 15
- para aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el trastorno.

En una realización, el anticuerpo entero o fragmento del mismo del primer aspecto de la invención es para extender el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad.

En una realización, el anticuerpo entero o fragmento del mismo del primer aspecto es para extender la supervivencia del animal, incluyendo la supervivencia global así como la supervivencia sin progresión.

25 En una realización, el anticuerpo entero o fragmento del mismo del primer aspecto es para proporcionar una respuesta completa a la terapia mediante la cual han desaparecido todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento.

En una realización, el anticuerpo entero o fragmento del mismo del primer aspecto es para proporcionar una respuesta parcial a la terapia mediante la cual ha habido en respuesta al tratamiento una disminución del tamaño de uno o más tumores o lesiones, o de la extensión del cáncer en el cuerpo.

En una realización, los animales que necesitan tratamiento incluyen los que tienen un tumor benigno, precanceroso, no metastásico.

35 En una realización, el cáncer es precanceroso o preneoplásico.

En una realización, el cáncer es un cáncer secundario o metástasis. El cáncer secundario puede emplazarse en cualquier órgano o tejido, en particular los órganos o tejidos que tienen presiones hemodinámicas relativamente más altas, tales como el pulmón, el hígado, el riñón, el páncreas, el intestino y el cerebro.

En una realización, el cáncer puede ser sustancialmente indetectable.

De acuerdo con la divulgación en el presente documento, el animal de compañía puede ser un gato o un perro. Sin embargo, a la luz de la reactividad cruzada de los anticuerpos generados frente a la proteína humana con los receptores que no son de primates, los inventores han identificado que podrían beneficiarse de la invención otros mamíferos no humanos que tengan una filogenia igualmente distante de los seres humanos. En un caso, el animal de compañía es un animal de alto valor o de raza pura. Un ejemplo es un caballo. De acuerdo con la invención, el animal de compañía es un perro.

Normalmente, el cáncer o precáncer que necesita tratamiento es uno que tiene una incidencia más alta en un dado animal de compañía. Por ejemplo, cuando el animal de compañía es un perro de acuerdo con la invención, el cáncer puede ser un linfoma, un mastocitoma, un sarcoma de tejidos blandos, un hemangiosarcoma, un osteosarcoma, un carcinoma de células escamosas, un carcinoma mamario, un melanoma, un histiocitoma, un carcinoma fusocelular o un fibrosarcoma.

En los casos de la divulgación en donde el animal de compañía es un gato, el cáncer puede ser un linfoma, un mastocitoma, carcinoma de células escamosas, un carcinoma mamario, un hemangiosarcoma, un osteosarcoma, un fibrosarcoma o una hiperplasia/adenoma sebáceo.

Otros ejemplos de cáncer se describen en la Tabla I o incluyen el blastoma (incluyendo meduloblastoma y retinoblastoma), sarcoma (incluyendo liposarcoma o sarcoma de células sinoviales), tumores neuroendocrinos (incluyendo tumores carcinoides, gastrinoma y insulinoma), mesotelioma, schwannoma (incluyendo neurinoma del estatoacústico), meningioma, adenocarcinoma, melanoma, leucemia o neoplasias linfoides, cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), adenocarcinoma de

pulmón y carcinoma de pulmón escamoso, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama metastásico), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o de útero, carcinoma de glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, cáncer testicular, cáncer esofágico, tumores del tracto biliar, así como cáncer de cabeza y cuello.

La dosificación y frecuencia de la administración pueden variar dependiendo de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. En las aplicaciones profilácticas, las composiciones que comprenden anticuerpos o un cóctel de los mismos se administran a un paciente que todavía no está enfermo o que está en un estado previo a la enfermedad, para potenciar la resistencia del paciente. Tal cantidad se define como una “dosis eficaz profiláctica”. En este uso, las cantidades precisas dependen de nuevo del estado de salud e inmunidad general del animal, pero en general variarán de 0,1 a 25 mg por dosis, en especial de 0,5 a 2,5 mg por dosis. Una dosificación relativamente baja se administra a intervalos relativamente poco frecuentes durante un periodo de tiempo largo. Algunos animales continúan recibiendo tratamiento durante el resto de sus vidas.

En las aplicaciones terapéuticas, en ocasiones se necesita una dosificación relativamente alta (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 400 mg/kg de molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, por dosis, siendo más comúnmente utilizadas las dosificaciones de 5 a 25 mg para radioinmunoconjugados y dosis más altas para las moléculas conjugadas de citotoxinas-fármaco) a intervalos relativamente cortos, hasta que la progresión de la enfermedad se reduzca o acabe, y preferentemente hasta que el animal muestre una mejoría parcial o completa de los síntomas de la enfermedad.

En una realización, el anticuerpo se proporciona en combinación con otro compuesto quimioterapéutico o antineoplásico indicado para su uso para el cáncer de relevancia en el animal de compañía que requiere tratamiento. Los ejemplos de estos compuestos y la indicación de relevancia se describen en la Tabla 1.

En otra realización, el anticuerpo se proporciona antes, durante o después de una intervención clínica seleccionada del grupo que consiste en cirugía, radioterapia, terapia por hipertermia, terapia fotodinámica, quimioterapia, terapia génica e inmunoterapia.

C. Inmunoterapia del cáncer mediante inmunización

En un segundo aspecto la invención proporciona un anticuerpo entero o fragmento del mismo como se define en el presente documento para su uso para minimizar la progresión del cáncer de acuerdo con la presente invención, en el que la administración de un inmunógeno, en forma de un receptor P2X₇ no funcional, o un fragmento de un receptor P2X₇ no funcional, forma en el perro una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇. En el presente documento se divulga un método para minimizar la progresión del cáncer en un animal de compañía, incluyendo el método las etapas de:

- proporcionar un animal de compañía que necesita tratamiento del cáncer; y
- formar una respuesta inmunitaria en el animal de compañía frente a un receptor P2X₇ no funcional;

minimizando de este modo la progresión del cáncer en el animal de compañía.

En un tercer aspecto la invención proporciona un anticuerpo entero o un fragmento del mismo, como se define en el presente documento, para su uso para minimizar la progresión del cáncer de acuerdo con la presente invención, en el que la administración de un inmunógeno, en forma de un receptor P2X₇ no funcional, o un fragmento de un receptor P2X₇ no funcional, forma una respuesta inmunitaria en un perro que ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio, para el tratamiento del cáncer, en el que el sitio de unión a antígeno no propio que ha recibido al perro, para el tratamiento del cáncer, no se une a un receptor P2X₇ no funcional o un fragmento del mismo. En el presente documento se divulga un método para minimizar la progresión del cáncer en un animal de compañía que ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio, para el tratamiento del cáncer, incluyendo el método las etapas de:

- proporcionar un animal de compañía que ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio para el tratamiento del cáncer;

- formar una respuesta inmunitaria en el animal de compañía frente a un receptor P2X₇ no funcional;

minimizando de este modo la progresión de un cáncer en el animal de compañía.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un uso de un receptor P2X₇ no funcional o fragmento del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un animal de compañía, en especial un

animal tal como un gato o un perro que ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio para el tratamiento del cáncer.

Aún en otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un uso de un receptor P2X₇ no funcional o fragmento del mismo, para el tratamiento de un cáncer en un animal de compañía, en especial un animal tal como un gato o un perro que ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio para el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un uso de un receptor P2X₇ o fragmento del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de, o para la inhibición de, la progresión del cáncer en un animal de compañía que ha recibido un sitio de unión a antígeno anti receptor P2X₇ no funcional para el tratamiento del cáncer.

En una realización del segundo y tercer aspectos de la invención, el animal de compañía puede no tener sitios de unión a antígeno no propios detectables en circulación en el momento en que la respuesta inmunitaria se forma en el animal de compañía. Por ejemplo, el anticuerpo infundido puede haberse eliminado del plasma en el momento de la inmunización. Adicionalmente, el animal de compañía puede no tener un cáncer detectable en el momento en que la respuesta inmunitaria se forma en el animal de compañía, por ejemplo, el cáncer puede haber disminuido sustancialmente en tamaño, masa u otra medida física, como consecuencia de la administración de un sitio de unión a antígeno al animal de compañía en el momento en que la respuesta inmunitaria se forma en el animal de compañía.

En conformidad con el segundo y tercer aspectos de la invención, la respuesta inmunitaria puede formarse mediante un inmunógeno. El inmunógeno puede proporcionarse en forma de un receptor P2X₇ o un fragmento de un receptor P2X₇, que tenga la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇ no funcional en el animal de compañía. Un receptor P2X₇ no funcional se define como que tiene al menos uno de los tres sitios de unión a ATP que se forman en la interfaz entre los monómeros adyacentes compactados correctamente que no tiene la capacidad de unirse a ATP. Tales receptores no son capaces de extender la apertura de los canales de calcio no selectivos a poros apoptóticos. El inmunógeno puede contener al menos una secuencia que tenga la capacidad de presentarse en una molécula del complejo principal de histocompatibilidad de clase II y/o tenga la capacidad de interactuar con un receptor de linfocito T o B, o una inmunoglobulina unida a membrana de linfocito B. Normalmente, el animal de compañía de la divulgación es un perro o un gato, en cuyo caso el inmunógeno se proporciona en forma de un receptor P2X₇ de gato o perro, o un fragmento del mismo, que tenga la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇. El animal de compañía de acuerdo con la invención es un perro. En la Figura 2 del presente documento se muestra una secuencia del receptor P2X₇ de perro. Normalmente, la respuesta inmunitaria que se forma en el animal de compañía es específica para receptores P2X₇ no funcionales, en cuyo caso se forman en el animal de compañía anticuerpos o componentes celulares que son reactivos con los receptores P2X₇ no funcionales (es decir, receptores que no se unen a ATP), pero no son reactivos con receptores P2X₇ funcionales (es decir, receptores que se unen a ATP).

En una forma preferente del segundo y tercer aspectos de la invención, el inmunógeno se proporciona al animal de compañía en una administración inicial, formando de este modo una respuesta que incluye la producción de IgM. En una forma preferente adicional, el inmunógeno, que se ha proporcionado en una administración inicial al animal de compañía formando de este modo una respuesta que incluye la producción de IgM, se administra en un momento posterior en una administración adicional a la administración inicial, formando de este modo una respuesta que incluye la producción de IgG. En esta realización, normalmente la administración adicional del inmunógeno se produce cuando a nivel de IgM en circulación en el animal de compañía es sustancialmente indetectable.

La respuesta inmunitaria formada en conformidad con el segundo y tercer aspectos de la invención puede ser una respuesta humoral y/o celular. Una respuesta humoral puede incluir la transformación de linfocitos B en células plasmáticas que secretan anticuerpos, la activación Th2 y la producción de citocinas, la formación de centros germinales y el cambio de isotipo, la maduración de la afinidad de los linfocitos B y/o la generación de células de memoria. Una respuesta celular puede incluir la activación de linfocitos T citotóxicos específicos de antígeno, la activación de macrófagos y linfocitos citolíticos naturales y/o la estimulación de células para secretar citocinas. La respuesta humoral y/o celular formada en el animal de compañía puede tratar o mejorar un cáncer en el animal de compañía, o minimizar la progresión del cáncer en el animal de compañía.

En las realizaciones del segundo y tercer aspectos de la invención descritas anteriormente, los sitios de unión a antígeno recibidos por el animal de compañía pueden ser reactivos con cualquier biomarcador que esté asociado con el cáncer. Los ejemplos incluyen sitios de unión a antígeno frente a P2X₇, en especial, P2X₇ no funcional, frente a VEGF, en especial VEGF A, C o D, Her-2, CD20 u otros. Normalmente, los sitios de unión a antígeno que recibe el animal de compañía son reactivos con el receptor P2X₇, en especial un receptor P2X₇ no funcional.

En referencia al segundo y tercer aspectos de la invención, se divulga una composición para el tratamiento o para la inhibición de la progresión de un cáncer en un animal de compañía que incluye un receptor P2X₇ o un fragmento del mismo. Preferentemente, la composición incluye adicionalmente un transportador, excipiente o diluyente. Preferentemente, la composición incluye adicionalmente un adyuvante. En una forma preferente, la composición

permite la formación de una respuesta inmunitaria primaria (incluyendo la producción de IgM) tras la administración inicial del inmunógeno al animal de compañía y una segunda respuesta inmunitaria (incluyendo producción de IgG) tras la administración del inmunógeno adicional a la administración inicial.

- 5 Sin ligarse a teoría o modo de acción alguno, se cree que las realizaciones descritas anteriormente, relevantes para el segundo y tercer aspectos de la invención, proporcionan un régimen de tratamiento alternativo y/o mejorado debido a que los componentes inmunitarios endógenos, tales como los anticuerpos y las células específicas de antígeno que se generan a partir de la inmunización, proporcionan una exposición más prolongada y más elevada de los receptores P2X₇ de la superficie celular después de que la administración de los sitios de unión a antígeno se ha completado y el nivel en circulación de los sitios de unión a antígeno anti P2X₇ no propios se hace indetectable. Adicionalmente, se cree que el agrupamiento del receptor P2X₇, tal como se genera cuando se proporcionan al animal de compañía altas concentraciones de anticuerpos no propios o exógenos, minimiza el nivel de unión de anticuerpos específicos a los epítomos P2X₇ clave que proporcionan una respuesta inmunitaria contra el cáncer, limitando de este modo la eficacia de la inmunoterapia. Los inventores han descubierto que la inmunización de un animal de compañía en el momento en que el nivel de circulación de los anticuerpos no propios se hace sustancialmente indetectable evita el agrupamiento del receptor y esto mejora la eficacia de la inmunoterapia, en particular en un momento en que el cáncer en el animal de compañía puede ser sustancialmente indetectable.

En una realización del segundo y tercer aspectos de la invención, los animales seleccionados para el tratamiento no se han tratado con inmunoterapia de anticuerpos u otra forma de terapia. En otra realización, los animales seleccionados para el tratamiento de acuerdo con un método descrito anteriormente son los que han recibido, o los que continúan recibiendo, inmunoterapia de anticuerpos para el tratamiento del cáncer. Inmunoterapia de anticuerpos en general significa la administración de anticuerpos exógenos (también conocidos como “no propios”) al animal que necesita tratamiento, como en el caso de la transferencia adoptiva de un anticuerpo. Por ejemplo, el animal puede haber recibido uno cualquiera de los anticuerpos terapéuticos que han recibido una aprobación reguladora para indicaciones relacionadas con la oncología. Avastin, Herceptin y Rituxan son los ejemplos. Normalmente, el animal ha recibido o continúa recibiendo un anticuerpo anti receptor P2X₇. Los ejemplos de anticuerpos anti P2X₇ adecuados, su generación, fabricación, uso y administración a un animal de compañía se describen en las realizaciones relevantes para el primer aspecto de la invención.

Adicionalmente, el animal seleccionado para el tratamiento de acuerdo con el segundo y tercer aspectos de la invención puede tener o no un cáncer detectable en el momento del tratamiento. Cuando el animal no tiene un cáncer detectable, la respuesta humoral primaria o secundaria se detecta de forma más fácil debido a que, estando presente el cáncer en cantidades sustancialmente no detectadas, hay muy poco receptor P2X₇ no funcional disponible para retirar IgM o IgG del fluido corporal.

Los tipos de cáncer que pueden tratarse de acuerdo con el segundo y tercer aspectos de la invención, y los resultados deseados del tratamiento, son los que se describen en las realizaciones relevantes para el primer aspecto de la invención.

El fin del tratamiento de acuerdo con el segundo y tercer aspectos de la invención es, al menos, minimizar la progresión del cáncer mediante la inducción o formación en el animal de una respuesta inmunitaria frente al receptor P2X₇. Por lo tanto, el animal seleccionado para el tratamiento debe tener la capacidad de generar una respuesta inmunitaria suficiente para cumplir con este fin. En general, la respuesta inmunitaria deseada incluye la capacidad de producir cualquiera o ambas de IgM e IgG en circulación, cuando el animal se enfrenta al cáncer, o está en una recurrencia del cáncer.

Los animales que tienen una capacidad de generar la respuesta inmunitaria descrita en el presente documento pueden seleccionarse o explorarse mediante una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica para la detección de una inmunodeficiencia. Normalmente, el animal seleccionado para el tratamiento será uno que tenga al menos uno de los componentes del recuento de leucocitos dentro de los parámetros normales. Por ejemplo, un gato para su inclusión en general es uno que tenga un recuento de leucocitos de entre 5,5 a 19,0 x 10⁹/l o un recuento de linfocitos de entre 0,9 a 7,0 x 10⁹/l. El recuento de neutrófilos puede estar entre 2-13 x 10⁹/l; el recuento de monocitos <0,7 x 10⁹/l, de eosinófilos menor a aproximadamente 1,1 x 10⁹/l y de basófilos menor a aproximadamente 0,1 x 10⁹/l. Por ejemplo, un perro para la inclusión en general es uno que tenga un recuento de leucocitos de entre 4,5 a 17,0 x 10⁹/l o un recuento de linfocitos de entre 0:9 a 3,5 x 10⁹/l. El recuento de neutrófilos puede estar entre 3,5-12 x 10⁹/l; el recuento de monocitos <1,2 x 10⁹/l, de eosinófilos menor a aproximadamente 1,5 x 10⁹/l y de basófilos menor a aproximadamente 0,1 x 10⁹/l.

Se entenderá que en determinadas realizaciones, el recuento de células para uno cualquiera de estos componentes celulares de la sangre puede estar fuera de los intervalos establecidos, en particular en circunstancias en que el animal ha formado un cáncer hematológico, por ejemplo LMC, LLC, etc.

En general, un factor importante es el recuento de linfocitos y/o el recuento de monocitos. En más detalle, cuando uno o ambos de estos recuentos estén significativamente por debajo de los intervalos establecidos para estos

componentes, el animal puede ser menos propenso a responder a la administración del inmunógeno.

5 Cuando el animal continúa recibiendo inmunoterapia de anticuerpos, en una realización del segundo y tercer aspectos de la invención la inmunoterapia con anticuerpos puede continuar hasta un criterio de valoración clínico deseado. Normalmente, el criterio de valoración clínico deseado es una reducción del cáncer hasta niveles sustancialmente indetectables. Durante o al finalizar la inmunoterapia, se evalúa la capacidad del animal para formar o generar una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇. Cuando la evaluación revela que es probable que el animal se beneficie de la inmunización con inmunógeno P2X₇, entonces se le administra el inmunógeno al animal.

10 En una forma preferente del segundo y tercer aspectos de la invención, el nivel de sitios de unión a antígeno no propios o exógenos en circulación en el animal que se genera a partir de la inmunoterapia de anticuerpos, es sustancialmente indetectable en el momento en que la respuesta inmunitaria se forma en el animal. Notablemente, un hallazgo clave del inventor es que la eficacia del tratamiento de anticuerpos, en particular cuando las células cancerosas están en un número muy bajos de copias, o de otra forma, son sustancialmente indetectables, disminuye
 15 a concentraciones en circulación más altas de sitios de unión a antígeno. Se cree que esto es en función del bajo número de copias de los receptores P2X₇ no funcionales en las células cancerosas con respecto a la alta concentración de sitios de unión a antígeno que se genera en la inmunoterapia de anticuerpos convencional. En concreto, en los Ejemplos en el presente documento, el inventor ha descubierto que a medida que el nivel circulatorio de los sitios de unión a antígeno específicos aumenta y el número de células cancerosas disminuye,
 20 existe una probabilidad mucho mayor de agrupamiento del receptor P2X₇ no funcional por los sitios de unión a antígeno que bloquean la unión específica al antígeno del receptor. Este bloqueo aumenta la probabilidad de que no sean posibles los efectos citotóxicos, apoptóticos u otros efectos de la unión específica al antígeno por un sitio de unión al antígeno. Se puede determinar el nivel de sitios de unión a antígeno exógenos en circulación mediante cualquier técnica serológica convencional que tenga la capacidad de detectar anticuerpos en un fluido, siendo un
 25 ejemplo preferente el ELISA que utiliza un anticuerpo para capturar sitios de unión a antígeno.

Además de lo anterior, aunque no se desea quedar ligado a ninguna hipótesis, los inventores consideran que la administración de la inmunización en el momento en que el anticuerpo infundido está presente aumenta el riesgo de
 30 que el anticuerpo infundido pueda unirse al inmunógeno, dando como resultado la formación de un complejo inmunitario y la eliminación, evitando de este modo la presentación del antígeno y la inducción de una inmunidad específica para el antígeno. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, es particularmente útil esperar hasta que el nivel de sitios de unión al antígeno no propios o exógenos se haya eliminado de la circulación antes de la inducción de la respuesta inmunitaria específica para el antígeno frente al inmunógeno.

35 Los métodos del segundo y tercer aspectos de la invención descritos en el presente documento requieren la formación de una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇ en un animal a tratar, en especial un receptor P2X₇ no funcional. En general, el inmunógeno que se ha utilizado para ese fin es uno que suscita una respuesta inmunitaria frente a receptores P2X₇ no funcionales pero no frente a los P2X₇ funcionales.

40 Los inventores han descubierto que el epítipo combinado existe en una amplia diversidad de especies, lo que significa (i) que los sitios de unión a antígeno o anticuerpos podrían generarse en una amplia diversidad de animales para su uso en la terapia de infusión de anticuerpos y (ii) que mediante la terapia de inmunización activa podría tratarse a una amplia diversidad de especies de animales, de acuerdo con el segundo y tercer aspecto de la invención del presente documento. La siguiente tabla identifica el % de identidad entre el epítipo combinado de ser
 45 humano y el epítipo en otras especies.

Tabla 2: Alineamiento de E200/E300 de ser humano con otras especies

Especie	N.º de base de datos de ADN	Secuencia de E200/E300	Identidad porcentual
Ser humano	AB590390.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Chimpancé	XM_001163832.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Macaco	AB173225.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Orangután	XM_002823877.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Tití	XM_002753098.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Conejo	XM_002719745.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Caballo	XM_001495572.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %

Especie	N.º de base de datos de ADN	Secuencia de E200/E300	Identidad porcentual
Lobo	NM_001113456.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Panda	XM_002913118.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Jabalí	AY691687.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Cerdo	CT737324.4	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Ratón	NM_001038845.2	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNVEK	100 %
Cobaya	NM_001173107.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYRENNVEK	96 % (22/23)
Bovino	XM_591410.2	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENNTEK	96 % (22/23)
Rata	NM_019256.1	GHNYTTRNILPG-- AKYYKENGMEK	91 % (21/23)

El inmunógeno puede incluir o consistir en un péptido que incluye una secuencia de un receptor P2X₇. El péptido puede contener al menos una secuencia que tenga la capacidad de presentarse en una molécula del complejo principal de histocompatibilidad de clase II o que tenga la capacidad de interactuar con un receptor de linfocito B o una inmunoglobulina unida a membrana de linfocito B. Normalmente, el péptido incluye una secuencia de un receptor P2X₇ no humano, preferentemente de un animal de compañía o un fragmento del mismo.

Se conoce y se discute una variedad de inmunógenos peptídicos en los documentos WO 2002/057306, WO 2009/033233 y WO 2010/000041.

10

Se describen a continuación inmunógenos peptídicos ejemplares dentro de estas memorias descriptivas, los cuales incluyen epítomos para la generación de una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇ no funcional.

Solicitud PCT	Secuencia del inmunógeno peptídico
WO 2002/057306	GHNYTTRNILPGLNITC
WO 2009/033233	KYYKENVKRTLIKVF
WO 2010/000041	GHNYTTRNILPGAGAKYYKENVK

15 Como se analiza anteriormente, en un caso el inmunógeno peptídico incluye parte de o toda la secuencia del receptor P2X₇ canino o felino. De acuerdo con una realización de la invención, el inmunógeno peptídico incluye parte de o toda la secuencia del receptor P2X₇ canino o felino.

Se entenderá que estos son simplemente ejemplos de posibles inmunógenos útiles para formar una respuesta inmunitaria de acuerdo con el segundo y tercer aspecto de la invención. Adicionalmente, la invención incluye el uso de otros péptidos, como se describe en estas solicitudes, útiles para formar una respuesta inmunitaria frente a receptores P2X₇ no funcionales.

Normalmente, el régimen de inmunización implica dos o más inmunizaciones. En una primera inmunización, el objetivo puede ser desarrollar una respuesta de IgM a la inmunización. Una segunda inmunización puede ser para desarrollar una respuesta de IgG. Las inmunizaciones adicionales pueden ser para reforzar la respuesta de IgG.

Cuando el inmunógeno es un péptido, el péptido puede proporcionarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1 mg por administración, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 0,75 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg en un perro grande pero la mitad de eso en un perro pequeño o un gato.

Puede aplicarse como un refuerzo una administración adicional de aproximadamente 0,3 mg de péptido en un perro grande pero la mitad de eso en un perro pequeño o un gato.

En una realización del segundo y tercer aspecto de la invención, se realiza una primera inmunización cuando el nivel en circulación de los sitios de unión a antígeno que se han administrado para la inmunoterapia de anticuerpos es sustancialmente indetectable. En otras palabras, el anticuerpo en circulación para el biomarcador del cáncer relevante no puede detectarse en sangre periférica. El nivel de producción de IgM se controla después durante las siguientes semanas. Aproximadamente a las 4 a 5 semanas después de la primera inmunización, es probable que el

nivel de anticuerpo IgM haya disminuido hasta niveles en circulación insignificantes. En este punto, se realiza entonces una segunda inmunización y se controla el nivel de producción de IgG durante las siguientes semanas. Puede realizarse más análisis adicionales de la inmunidad durante los siguientes meses/años y pueden proporcionarse inmunizaciones de refuerzo según sea necesario.

5 Como se discute anteriormente, la respuesta inmunitaria puede dirigirse a un biomarcador que es distinto del biomarcador que ha tenido como objetivo la inmunoterapia de anticuerpos. Por ejemplo, puede utilizarse un anticuerpo anti CD20 para la inmunoterapia de anticuerpos y utilizarse un inmunógeno P2X₇ no funcional para generar una respuesta inmunitaria.

10 En otra realización del segundo y tercer aspectos de la invención, la inmunoterapia de anticuerpos y la inmunización tienen como objetivo un único biomarcador. Por ejemplo, puede utilizarse para la inmunoterapia de anticuerpos un anticuerpo monoclonal dirigido a un epítipo en un receptor P2X₇ (tal como el epítipo E300) y puede utilizarse para la inmunización un inmunógeno para formar una respuesta inmunitaria que se dirija a un epítipo en P2X₇ distinto (tal como el epítipo E200).

15 Un inmunógeno peptídico para su uso en el segundo y tercer aspectos de la invención en el presente documento puede tener una longitud de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 restos.

20 En una realización del segundo y tercer aspectos de la invención, el inmunógeno para formar una respuesta inmunitaria de acuerdo con un método de la invención es un péptido que tiene una secuencia de un receptor P2X₇ que puede o puede no tener la Pro210 en una conformación *cis*.

25 El inmunógeno puede estar en forma de un dominio extracelular de P2X₇ o de una cualquiera o más de las isoformas de P2X₇. El inmunógeno puede proporcionarse para la administración en forma soluble o asociado con una fase sólida, tal como una membrana celular, una perla u otra superficie.

30 En el presente documento se divulgan métodos para explorar péptidos que puedan utilizarse como un inmunógeno para formar una respuesta inmunitaria de acuerdo con la invención en el presente documento. Un ejemplo incluye el uso de eritrocitos en un ensayo de formación de rosetas. En este ensayo se utiliza como un control positivo un anticuerpo que se une a receptores funcionales, en el cual se observan rosetas. Se determina que un anticuerpo de prueba no se une a los receptores funcionales si fracasa en formar rosetas. Se determina que se une a receptores no funcionales si se observa que se une a una línea celular que expresa un receptor no funcional, incluyendo las analizadas en el presente documento.

35 Los péptidos de la invención pueden fabricarse mediante varias técnicas conocidas en la materia, incluyendo síntesis en fase sólida y tecnología de ADN recombinante.

40 Como se conoce en la técnica, un soporte es una sustancia que puede conjugarse a un epítipo peptídico, potenciando de este modo la inmunogenicidad. Algunos soportes hacen esto mediante la unión a múltiples péptidos para proporcionar un antígeno de peso molecular aumentado para el hospedador en el que se desarrollará la respuesta inmunitaria.

45 Los soportes preferentes incluyen toxinas o toxoides bacterianos. Otros soportes adecuados incluyen la proteína de la membrana externa de *N. meningitides*, albúmina tal como la seroalbúmina bovina, péptidos sintéticos, proteínas de choque térmico, HLC, proteínas de *Pertussis*, la proteína D de *H. influenza* y la toxina A, B o C de *C. difficile*.

Cuando el soporte es una toxina o toxoide bacteriano, son preferentes el toxoide diftérico o el tetánico.

50 Preferentemente, el soporte contiene grupos funcionales que pueden reaccionar con el péptido utilizado en la invención o puede modificarse para que tenga la capacidad de reaccionar con el péptido.

El inmunógeno puede administrarse por vía subcutánea, vía intradérmica y/o vía intramuscular.

55 En una forma preferente, la composición para formar una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X₇ para su uso en la invención descrito en el presente documento incluye un adyuvante o compuesto para potenciar una respuesta inmunitaria.

60 Se conoce un gran número de adyuvantes; véase también Allison (1998, Dev. Biol. Stand., 92: 3-11; incorporado en el presente documento como referencia), Unkeless *et al.* (1998, Annu. Rev. Immunol., 6: 251-281) y Phillips *et al.* (1992, Vaccine, 10: 151-158). Los adyuvantes ejemplares que pueden utilizarse en conformidad con la invención incluyen, pero sin limitación, citocinas, sales de aluminio (por ejemplo, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, etc.; Baylor *et al.*, Vaccine, 20:S18, 2002), adyuvantes de tipo gel (por ejemplo, fosfato de calcio, etc.); adyuvantes microbianos (por ejemplo, secuencias de ADN inmunomoduladoras que incluyen motivos CpG; endotoxinas tales como monofosforil lípido A (Ribi *et al.*, 1986, Immunology and Immunopharmacology of bacterial endotoxins, Plenum

65 como monofosforil lípido A (Ribi *et al.*, 1986, Immunology and Immunopharmacology of bacterial endotoxins, Plenum

Publ. Corp., NY, pág. 407, 1986); exotoxinas tales la toxina colérica, la toxina termolábil de *E. coli* y la toxina de *pertussis*; muramil dipéptido; etc.); una emulsión oleosa y adyuvantes basados en emulsionantes (por ejemplo, adyuvante de Freund, MF59 [Novartis], SAF, etc.); adyuvantes particulados (por ejemplo, liposomas, microesferas biodegradables, etc.); adyuvantes sintéticos (por ejemplo, copolímeros de bloque no iónicos, análogos de muramil péptido, polifosfaceno, polinucleótidos sintéticos, etc.) y/o combinaciones de los mismos. Otros adyuvantes ejemplares incluyen algunos polímeros (por ejemplo, polifosfacenos; descritos en la Patente de Estados Unidos 5.500.161), Q57, saponinas (por ejemplo, QS21, Ghochikyan *et al.*, *Vaccine*, 24: 2275, 2006), escualeno, tetraclorodecaóxido, CPG 7909 (Cooper *et al.*, *Vaccine*, 22: 3136, 2004), poli[di(carboxilatofenoxi)fosfaceno] (PCCP; Payne *et al.*, *Vaccine*, 16: 92, 1998), interferón- γ (Cao *et al.*, *Vaccine*, 10: 238, 1992), copolímero de bloque P1205 (CRL1005; Katz *et al.*, *Vaccine*, 18: 2177, 2000), interleucina-2 (IL-2; Mbwuikie *et al.*, *Vaccine*, 8: 347, 1990), polimetil metacrilato (PMMA; Kreuter *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 70: 367, 1981), etc.

En una realización del segundo y tercero aspectos de la invención, se proporciona un inmunógeno peptídico que contiene una secuencia de un receptor P2X₇ en la superficie de un bacteriófago para la inmunización de un animal, de acuerdo con la invención descrita en el presente documento.

Aún en casos adicionales, la divulgación proporciona un kit o composición para su uso en el tratamiento de un cáncer en un animal de compañía, incluyendo el kit:

- 20 - un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable; o
- un receptor P2X₇ o un fragmento de un receptor P2X₇;
- instrucciones escritas para su uso en un método descrito en el presente documento.

Preferentemente, el anticuerpo o fragmento se une a un receptor P2X₇, preferentemente a un receptor P2X₇ no funcional. De forma más preferente, el anticuerpo o fragmento no se une a un receptor P2X₇ funcional.

Preferentemente, las instrucciones escritas están en forma de una etiqueta o prospecto de envase con instrucciones para uso en un método descrito en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1 Gato 1 (GB) (Ejemplo de referencia)

- 35 • CCE extensos de cuero cabelludo y labios, superficie de hasta 4 cm⁴ y grosor total del labio. El CCE del labio izquierdo se había extendido hasta el ángulo de la mandíbula por debajo del pelaje antes del tratamiento. Antes del tratamiento la IHQ del CCE del labio izquierdo tiñó el receptor diana P2X₇ nf.
- 40 • Eficacia parcial con inyecciones intratumorales (i.t.)
- Receptores diana generalizados en el tejido afectado según se puso de manifiesto mediante IHQ
- 45 • Única infusión de anticuerpos terapéuticos específicos para el cáncer dirigidos a receptores P2X₇ nf, administrados a una tasa de mantenimiento de fluidos a una dosis de 3 mg/kg.
- Signos claros de remisión tumoral en el Día 4
- 50 • En el día 14, se había eliminado la mayor parte del tumor del labio izquierdo con CCE, 2 semanas postratamiento, tras una única dosis i.v. a 3 mg/kg. Los agregados de CCE por encima del ojo izquierdo también remitieron a las 2 semanas postratamiento, i.v. a 3 mg/kg. Ahora era evidente un recrecimiento del pelaje por encima del sitio de la lesión original.
- 55 • Los CCE del cuero cabelludo y los CCE del labio se eliminaron en su mayor parte al cabo de 5 semanas tras 3 dosis i.v., aunque había signos de nuevo tejido epitelial que el paciente rasca. La lesión principal del CCE en la línea media de la mandíbula inferior, que penetraba en el hueso, tiene ahora el aspecto de un tejido cicatricial nodular blanco. El paciente no está intranquilo por el tratamiento del sitio de la lesión, a diferencia de la condición al comienzo del tratamiento, en que era evidente el dolor severo.
- 60 • Después de 6 tratamientos i.v. mensuales la afección se resolvió, incluso con crecimiento de hueso nuevo, relevado a través de rayos X en la mandíbula interna.
- Dosis total acumulada para efectuar las remisiones clínicas estimadas en 30-40 mg/kg debido a la pérdida de eficacia por la aparición de anticuerpos anti oveja a lo largo del tiempo.

65

Ejemplo 2 Gato 2 (AL) (Ejemplo de referencia)

- CCE en la nariz antes de inyección i.t.
- 5 • Solo una inyección i.t. 1x debido a que la anestesia general provoca agnosia visual que dura varias horas, dado que el gato tiene 21 años
- Continuación con IgG anti P2X7 nf tópica
- 5 días – nariz con CCE formando tejido nuevo
- 10 • 19 días – la nariz con CCE formó más tejido nuevo

Ejemplo 3 Gato (PC) (Ejemplo de referencia)

- 15 • Cáncer pancreático con metástasis en el hígado y el mesenterio
- Metástasis mesentérica del orden de 1 cm, no evidente por ecografía, tras 2 infusiones i.v. semanales
- Evidencia de algo de lisis tumoral (líquido) por ecografía, tras 2 infusiones i.v. semanales
- 20 • Después de 4 semanas la metástasis en el hígado se había reducido de 5 a 2 cm
- Después de 4 semanas el tumor primario pancreático de 5-6 cm de diámetro tenía aproximadamente el 80 % de su masa licuada
- 25 • Se sometió a eutanasia tras el final de la semana 5 debido a la lisis del tumor pancreático/hemorragia en el abdomen y a petición del propietario

Ejemplo 4 Gato 4 (FH) (Ejemplo de referencia)

- 30 • El CCE de la nariz se extiende 2 cm desde la narina izquierda hasta el puente nasal
- La biopsia reveló un CCE recurrente extenso después del tratamiento mediante cirugía a finales de 2008
- 35 • Después de una única dosis i.v. a 5 mg/kg el tumor se redujo en tamaño en la superficie nasal superior con una consistencia esponjosa volviéndose firme
- Después de la segunda infusión semanal la lesión ya no era evidente. Se aplicó una tercera infusión y al final de las 2 semanas todos los signos clínicos de la lesión estaban ausentes. Se aplicó una infusión adicional para
- 40 asegurar la eliminación de células preneoplásicas residuales que pudieran estar presentes.
- Clínicamente eliminado a los 21 días con una dosis añadida de 18 mg/kg
- Sin recidiva tras 14 meses, por lo tanto el paciente parece completamente curado
- 45

Ejemplo 5 Gato 5 (CO) (Ejemplo de referencia)

Antecedentes

- 50 El paciente tenía una lesión de tipo Bowen extraída de la región temporal izquierda en 2008. En un examen en marzo de 2009 se advirtió que esta lesión había reaparecido y que había aparecido una nueva lesión en el lado opuesto. Se hicieron biopsias de estas con los siguientes resultados:

Diagnóstico

- 55 Carcinoma de células escamosas multicéntrico *in situ* con formación moderada a grave de costras serocelulares, fibrosis dérmica superficial y dermatitis eosinofílica perivascular moderada. Se hicieron biopsias de la oreja izquierda.

- 60 Dermatitis eosinofílica perivascular e intersticial hiperplásica moderada con fibroplasias laminares dérmicas superficiales moderadas. Se hicieron biopsias del cuello.

- 65 Carcinoma de células escamosas multicéntrico *in situ* con hiperpigmentación moderada, formación de costras serocelulares moderadas y fibrosis dérmica extensa en la sección más craneal. Se hicieron biopsias de la oreja derecha.

Comentarios

El gato tenía múltiples focos de transformación neoplásica del tejido epidérmico y folicular, lo que era coherente con un carcinoma de células escamosas multicéntrico *in situ* o enfermedad de tipo Bowen. Estas lesiones son similares a las biopsias presentadas en junio de 2008. No había evidencia de carcinoma escamoso invasivo en los cortes examinados.

- CCE *in situ* (de Bowen)
- 10 • Sin reacción adversa a la infusión de 5 mg/kg de IgG anti P2X7 nf de oveja
 - Después de 2 semanas las lesiones habían disminuido de forma apreciable pero seguían siendo extensas, de modo que se administró una segunda infusión como resultado de la mejora inicial
- 15 • Todas las extensas lesiones de Bowen se eliminaron después de la exploración realizada por un dermatólogo veterinario, que advirtió un CCE profundo en el canal auditivo derecho que fue evidente recién después de la eliminación de las lesiones superficiales y de las infecciones asociadas. Se debió impedir que el paciente hiriera el nuevo epitelio mediante rasguños colocando un collar de protección para permitir que la superficie de la piel se curara.

20 Ejemplo 6 Perro 1 (CJ)

- Antecedentes de hemangiosarcoma en el abdomen ventral en un perro de 30 kg. Después de múltiples cirugías ya no era un candidato para la cirugía dado que los tumores eran tan agresivos. Se trató con una inyección intratumoral de fracción IgG frente ntP2X7 y 3 infusiones i.v. de anticuerpos purificados por afinidad de nfP2X7. Las inyecciones de i.t. de 6 mg de anticuerpo en lesiones cutáneas de 6 cm de diámetro mostraron reducciones del 80 % en una semana, con lisis tumoral evidente como una secreción serosa clara.
- 25 • Tratado durante 4 semanas con 1x dosis i.t. y 3x i.v. a 2-3,4 mg/kg
- 30 • Reducción del tamaño tumoral después del tratamiento con IgG anti P2X7 nf de oveja
- Se sometió a eutanasia el 21/03/2010 debido a un síndrome de lisis/pérdida tumoral de estos grandes tumores (masa total 1-2 kg) y siguiendo la petición del propietario

35 Ejemplo 7 Perro 2 (MO)

- Carcinoma de células de transición (CCT) con ascitis maligna que se encontró en la patología *postmortem* que era un mesotelioma metastásico
- 40 • Tratado durante 2 semana con quimioterapia a 1-2,7 mg/kg con 3x dosis i.v.
- El tumor se redujo en un 15 % en la semana 2, aunque se mantuvo la ascitis
- 45 • Tratamiento se retiró en la semana 3 a petición del propietario y en contra del consejo del veterinario

Ejemplo 8 Perro 3 (PI)

- Inicio de un linfoma de mastocitos entre dos dedos de la pata delantera derecha – el aspecto era duro y sobresalía por debajo de la almohadilla palmar molestias. La cirugía requeriría la amputación de la pata delantera para mantener márgenes de 3 cm
- 50 • Inicio del linfoma de mastocitos – 1 semana después de 5 mg/kg i.v. – volumen reducido en un 40 %
- 55 • Inicio del linfoma de mastocitos – la lesión a las 2 semanas era ahora blanda y el tamaño se había reducido enormemente en tamaño sin proyección por debajo de la almohadilla palmar y sin molestias evidentes para el perro. El núcleo sólido de la lesión estaba confinado ahora a un único dedo con el saco celular reactivo circundante completamente flexible.
- 60 • Lesión metastásica en el ganglio linfático subcapsular indetectable en la semana 2
- La lesión primaria permaneció mayormente sin cambios de aspecto durante 3 meses
- El perro se sometió a eutanasia a petición del propietario dado que la lesión primaria se ulceró por debajo de la pata

- Las biopsias *postmortem* mostraron que el paciente no tenía tumores, el sitio de la lesión primaria estaba desprovisto de mastocitos, conteniendo linfocitos reactivos
- Las lesiones pudieron haberse eliminado con dosis añadidas de menos 30 mg/kg

5

Ejemplo 9 Perro 4 (BE)

- Osteosarcoma del húmero izquierdo superior diagnosticado a través de exploraciones de CT tras presentarse el paciente con dolor extremo y cojera, listo para someterse a eutanasia.
- Se iniciaron infusiones semanales a 10 mg/kg. Al cabo de una semana el paciente se volvió a relacionar con los propietarios y parecía mayormente sin dolor y con ganas de dar paseos.
- Se obtuvieron exploraciones por CT y tejido de diagnóstico postratamiento obtenido con anestesia general a las 9 semanas, lo que se creía que era el tiempo mínimo necesario para que el recrecimiento óseo fuera detectable fácilmente.
- Sin signos de células tumorales en la biopsia a las 9 semanas, pareciendo el paciente estar muy bien.
- El paciente se sometió a eutanasia a los 5 meses como resultado de la fractura del húmero izquierdo proximal. La biopsia del sitio de la lesión no mostró evidencia de osteosarcoma residual. Parecía evidente una remisión total, pero el tumor dejó el hueso fino y quebradizo.
- En tales casos se debe aplicar una férula externa para proteger el hueso mientras se aborda el tratamiento asociado para ayudar al recrecimiento óseo.

10

15

20

25

Ejemplo 10 Perro 5 5 (WC)

- Linfoma de mastocitos metastásico (Grado 2) con alto índice mitótico (25). Múltiples lesiones de >5 cm en las costillas, hombro y patas traseras. Se le aplicó inmediatamente infusiones semanales i.v. de 10 mg/kg.
- El volumen total de la lesión se redujo en un 75 % al final de la primera semana, en línea con la expectativa de una remisión rápida como se muestra por IP.
- Lesión principal todavía palpable pero aún más reducida al final de la semana 2 después de una segunda infusión
- Análisis extenso de los sitios de la lesión por ecografía y citología al final de las tres semanas, después de tres infusiones y de una semana para suscitar una respuesta
- Aspirados con aguja finales de todos los sitios de lesión realizados a los 3 meses y a los 6 meses. Sin evidencia de mastocitos
- A los 13 meses el paciente se considera libre de tumor.

30

35

40

45

Ejemplo 11 Perro 6 (HL)

- El paciente se presentó con un mastocitoma metastásico de grado alto que se había originado en la pata con afectación de un ganglio linfático poplíteo.
- Tratamiento con infusión semanal a 10 mg/kg, durante 6 semanas.
- Toda la tumoración suprimida en la semana 3
- En la semana 6 la anatomía patológica no mostró mastocitos en los sitios de tumor
- El paciente no tuvo recurrencia en un año

50

55

Ejemplo 12 Fabricación de anticuerpos

Anticuerpos de oveja anti P2X₇; se diluyeron 500 ug de conjugado (aproximadamente 100 ug de epítipo de P2X₇) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) hasta 0,8 ml y se emulsionó con 1,2 ml de adyuvante completo de Freund. Se inyectó en las ovejas la emulsión de antígeno/adyuvante, en múltiples sitios, tanto por vía subcutánea como intramuscular. Ocho semanas más tarde se inyectaron otra vez las ovejas en múltiples sitios con la misma cantidad de conjugado emulsionado con adyuvante incompleto de Freund. Esto se repitió 4 semanas más tarde y se

60

65

extrajo sangre de los animales a partir de la vena yugular. Se analizó la especificidad de los anticuerpos en el suero recogido. Después, las ovejas se inyectaron de forma rutinaria y se les extrajo sangre a intervalos de ocho semanas para proporcionar una combinación de sueros que contenían los anticuerpos específicos.

Se inyectaron otras ovejas con la misma dosis de antígeno conjugado, de forma similar al programa anterior pero utilizando un adyuvante distinto. En estos animales, se mezclaron 0,7 ml del antígeno diluido con 0,1 ml de una solución de Quill A/DEAE Dextrano (2,5 mg de Quill A + 25 mg de DEAE Dextrano por ml de PBS) y 1,2 ml de ISA 50V Montanide. La emulsión se inyectó en múltiples sitios tanto por vía subcutánea como intramuscular. Los anticuerpos producidos utilizando este adyuvante produjeron las mismas especificidades que los producidos utilizando adyuvante de Freund.

Se generaron anticuerpos en conejos utilizando los mismos adyuvantes y los mismos programas de inyección que en las ovejas, siendo la única diferencia que se utilizaron para la inyección cantidades de 300 ug del conjugado. Los anticuerpos generados tenían las mismas especificidades que los producidos en oveja y podían discriminar fácilmente entre los epítomos frente a los que se había generado.

Se generaron anticuerpos en ratones frente a los epítomos conjugados y también frente al epítomo sin conjugar, del epítomo de P2X₇ no funcional (que tiene la capacidad de discriminar los receptores que no pueden formar poros y, por lo tanto, no son apoptóticos). En estos experimentos, el adyuvante utilizado fue el producto ImmunEasy de QIAGEN Pty Ltd, que contiene el producto inmunoestimulador ADN CpG (marca registrada de Coley Pharmaceutical Group Inc.). Se diluyeron 62,5 ug de epítomo o de epítomo conjugado/ratón en 60 ul de PBS y 25 ul de adyuvante ImmunEasy. Se inyectaron los ratones en múltiples sitios por vía subcutánea e intramuscular. Esta pauta se repitió dos semanas más tarde y nuevamente en otras dos semanas. Se extrajo sangre de los ratones ocho días después de la tercera inyección. Los anticuerpos generados en los ratones mediante este método fueron otra vez capaces de discriminar entre los distintos epítomos de P2X y los anticuerpos frente al epítomo no funcional de P2X₇ proporcionaron los mismos resultados que los generados en oveja y conejos.

Ejemplo 3 – Inducción de una respuesta inmunitaria en animales de compañía

Materiales y métodos

Péptido

El inmunógeno peptídico se sintetizó hasta una alta pureza en la forma GHNYTTRNLPGLNITC (SEQ ID NO: 3), a lo que se le añadió el agente de entrecruzamiento maleimidocaproil-N-hidroxisuccinimida (MCS) en el resto Cys C-terminal. El péptido se entrecruzó con la proteína soporte hemocianina de lapa californiana (HLC), de forma que el porcentaje de péptido promedio con respecto al conjugado de péptido-proteína total era del 40 %. Este péptido o el péptido alternativo GHNYTTRNLPGAGAKYYKENVK conjugado a HLC de forma similar constituyeron las dianas epitópicas selectivas, primaria y compuesta respectivamente, que hicieron posible hacer la diferenciación de los receptores P2X₇ de los receptores nativos.

Adyuvante

Se utilizó Imject Alum, un adyuvante autorizado utilizado comúnmente en inmunizaciones de seres humanos, que consiste en una formulación acuosa de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio más estabilizadores inactivos en un gel. El conjugado de péptido-proteína se añadió a una concentración de 2,5 mg/ml de conjugado (1 mg/ml de péptido), gota a gota con mezcla exhaustiva en adyuvante en una cantidad equivalente de 0,5 ml de conjugado para a 0,75 ml de adyuvante conteniendo 0,5 mg del epítomo peptídico diana.

Inmunización

El programa de inmunización consistió en una inoculación principal (dos inyecciones por vía subcutánea y dos inyecciones por vía intramuscular) de un total de 0,5 mg de péptido seguido un mes más tarde de un refuerzo aplicado del mismo modo con 0,3 mg de péptido. Se recogieron muestras de suero inmediatamente antes y una semana después de las inyecciones. La inoculación se administra de forma ideal no menos de un mes después de la infusión final del anticuerpo anti P2X₇ para asegurar que no hubiera secuestro del inmunógeno por el infundido de anticuerpo anti P2X₇ específico residual.

ELISA

Se midieron mediante ELISA las respuestas de anticuerpos anti P2X₇ específicos. Brevemente, la placa de ELISA se recubrió con epítomo peptídico diana específico sobre lo cual se añadió el suero del paciente en una concentración descendente. Después del lavado, se aplicó un anticuerpo anti humano secundario apropiado (tipos anti IgM o anti IgG) para detectar y determinar la concentración de anticuerpos anti P2X₇ humanos específicos presentes en el suero del paciente en forma de IgM o IgG.

65

Después de la inoculación, no fueron detectables IgG pero se detectó una pequeña cantidad de IgM. Después del refuerzo la concentración de IgM volvió a un valor inicial de cero mientras se producían IgG a una concentración más elevada que la IgM original siempre que no esté presente el secuestro de receptor P2X7nf en el tumor existente. En ausencia de tal secuestro en pacientes animales en los que se haya eliminado el tumor original mediante la
5 inmunoterapia anti P2X7nf, se detecta en el suero una clara población de anticuerpos anti P2X7nf endógenos específicos del orden de 25 mg/kg.

La Figura 3 muestra los resultados de ELISA para un paciente canino inmunizado como se describe anteriormente. Los niveles de anticuerpos en circulación específicos libres son consistentes con la eliminación completa inicial y la
10 falta de recurrencia del mastocitoma metastásico.

LISTADO DE SECUENCIAS

15 <110> Biosceptre International Limited
<120> Tratamientos para animales de compañía
<130> 81922547TPG
20 <150> AU2010904080
<151> 10-09-2010
<150> AU2011902626
<151> 01-07-2011
25 <160> 49
<170> PatentIn versión 3.5
30 <210> 1
<211> 595
<212> PRT
<213> Receptor P2X7 Humano
35 <400> 1

ES 2 656 971 T3

Met Pro Ala Cys Cys Ser Cys Ser Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
1 5 10 15

Lys Val Thr Arg Ile Gln Ser Met Asn Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Phe
20 25 30

Phe His Val Ile Ile Phe Ser Tyr Val Cys Phe Ala Leu Val Ser Asp
35 40 45

Lys Leu Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Val Ile Ser Ser Val His Thr Lys
50 55 60

Val Lys Gly Ile Ala Glu Val Lys Glu Glu Ile Val Glu Asn Gly Val
65 70 75 80

Lys Lys Leu Val His Ser Val Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Phe Pro
85 90 95

Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Phe Leu Lys Thr Glu
100 105 110

Gly Gln Glu Gln Arg Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Thr Arg Arg Thr Leu
115 120 125

Cys Ser Ser Asp Arg Gly Cys Lys Lys Gly Trp Met Asp Pro Gln Ser
130 135 140

Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Val Val His Glu Gly Asn Gln Lys
145 150 155 160

ES 2 656 971 T3

Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Ile Glu Ala Val Glu Glu Ala
 165 170 175

Pro Arg Pro Ala Leu Leu Asn Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile
 180 185 190

Lys Asn Asn Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile
 195 200 205

Leu Pro Gly Leu Asn Ile Thr Cys Thr Phe His Lys Thr Gln Asn Pro
 210 215 220

Gln Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Phe Arg Glu Thr Gly Asp
 225 230 235 240

Asn Phe Ser Asp Val Ala Ile Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile Glu Ile
 245 250 255

Tyr Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Trp Phe His His Cys Arg Pro Lys
 260 265 270

Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Thr Thr Asn Val Ser Leu Tyr
 275 280 285

Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val
 290 295 300

Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu
 305 310 315 320

Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Val Val Tyr
 325 330 335

Ile Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Ala Val Phe Ile Asp
 340 345 350

Phe Leu Ile Asp Thr Tyr Ser Ser Asn Cys Cys Arg Ser His Ile Tyr
 355 360 365

Pro Trp Cys Lys Cys Cys Gln Pro Cys Val Val Asn Glu Tyr Tyr Tyr
 370 375 380

Arg Lys Lys Cys Glu Ser Ile Val Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys Tyr
 385 390 395 400

Val Ser Phe Val Asp Glu Ser His Ile Arg Met Val Asn Gln Gln Leu

ES 2 656 971 T3

405 410 415

Leu Gly Arg Ser Leu Gln Asp Val Lys Gly Gln Glu Val Pro Arg Pro
420 425 430

Ala Met Asp Phe Thr Asp Leu Ser Arg Leu Pro Leu Ala Leu His Asp
435 440 445

Thr Pro Pro Ile Pro Gly Gln Pro Glu Glu Ile Gln Leu Leu Arg Lys
450 455 460

Glu Ala Thr Pro Arg Ser Arg Asp Ser Pro Val Trp Cys Gln Cys Gly
465 470 475 480

Ser Cys Leu Pro Ser Gln Leu Pro Glu Ser His Arg Cys Leu Glu Glu
485 490 495

Leu Cys Cys Arg Lys Lys Pro Gly Ala Cys Ile Thr Thr Ser Glu Leu
500 505 510

Phe Arg Lys Leu Val Leu Ser Arg His Val Leu Gln Phe Leu Leu Leu
515 520 525

Tyr Gln Glu Pro Leu Leu Ala Leu Asp Val Asp Ser Thr Asn Ser Arg
530 535 540

Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Phe Gly Ser
545 550 555 560

Gln Asp Met Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg
565 570 575

Ile Arg Lys Glu Phe Pro Lys Ser Glu Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Lys
580 585 590

Ser Pro Tyr
595

5 <210> 2
<211> 595
<212> PRT
<213> Receptor P2X7 Canino

<400> 2

ES 2 656 971 T3

Met Ser Ala Cys Cys Ser Cys Asn Asp Ile Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
1 5 10 15

Lys Ile Ile Arg Ile Gln Ser Met Asn Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Ile

ES 2 656 971 T3

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

ES 2 656 971 T3

Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Asn Thr Thr Thr Glu Ser Leu
 275 280 285
 Tyr Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn
 290 295 300
 Val Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile
 305 310 315 320
 Leu Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Val Val
 325 330 335
 Tyr Ile Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Leu Phe Ile
 340 345 350
 Asp Phe Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Lys Cys Cys Arg Ser His Ile
 355 360 365
 Tyr Pro Cys Phe Lys Cys Cys Glu Tyr Cys Ala Val Asn Glu Tyr Tyr
 370 375 380
 Tyr Lys Lys Lys Cys Glu Thr Ile Val Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys
 385 390 395 400
 Tyr Val Ser Phe Val Asp Glu Ala His Ile Arg Met Val Asp Gln Gln
 405 410 415
 Leu Leu Arg Arg Arg Leu Gln Asp Val Glu Gly Glu Glu Val Pro Arg
 420 425 430
 Pro Ser Met Glu Phe Thr Asp Leu Ser Arg Leu Ser Leu Ser Leu His
 435 440 445
 Asp Leu Ser Pro Ile Pro Gly Gln Ser Glu Glu Met Gln Leu Leu Ser
 450 455 460
 Glu Glu Val Thr Pro Arg Ser Ser Asn Ser Pro Asp Trp Cys Gln Cys
 465 470 475 480
 Gly His Cys Leu Pro Ser Gln Leu Pro Glu Ser Gln Arg Cys Leu Glu
 485 490 495
 Glu Leu Cys Cys Arg Lys Lys Ala Gly Ala Cys Ile Thr Thr Ser Glu
 500 505 510
 Pro Phe Arg Lys Leu Ile Leu Ser Arg Gln Val Leu Gln Phe Leu Leu
 515 520 525

ES 2 656 971 T3

Leu Tyr Gln Glu Pro Leu Leu Val Leu Asp Glu Asn Ser Asn Ser Arg
530 535 540

Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Thr Thr Trp Arg Phe Gly Ser
545 550 555 560

Gln Asp Leu Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg
565 570 575

Ile Arg Arg Glu Phe Pro Lys Ser Glu Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Arg
580 585 590

Ser Pro Tyr
595

5 <210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Epitopo E200 Humano

<400> 3

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly Leu Asn Ile Thr
1 5 10 15

Cys

10

15 <210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Epitopo E200 canino

<400> 4

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Asp Ile Asn Ile Thr
1 5 10 15

Cys

20

25 <210> 5
<211> 18
<212> PRT
<213> Epitopo E300 Humano

<400> 5

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Val Phe

ES 2 656 971 T3

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> Epítopo E200 de chimpancé

5

<400> 6

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

10 <210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> Epítopo E300 de chimpancé

15 <400> 7

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

20 <210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> Epítopo E200 de macaco

25 <400> 8

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

30 <210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> Epítopo E300 de macaco

<400> 9

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

35 <210> 10
<211> 12
<212> PRT
<213> Epítopo E200 de orangután

<400> 10

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

45 <210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Epítopo E300 de orangután

50 <400> 11

ES 2 656 971 T3

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

5 <210> 12
<211> 12
<212> PRT
<213> Epítopo E200 de tití común

<400> 12

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

10 <210> 13
<211> 11
<212> PRT
15 <213> Epítopo E300 de tití común

<400> 13

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

20 <210> 14
<211> 12
<212> PRT
25 <213> Epítopo E200 de caballo

<400> 14

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

30 <210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Epítopo E300 de caballo

35 <400> 15

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

40 <210> 16
<211> 12
<212> PRT
<213> Epítopo E200 de lobo

45 <400> 16

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

50 <210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Epítopo E300 de lobo

ES 2 656 971 T3

<400> 17

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

5 <210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> Epítopo E200 de panda

10 <400> 18

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

15 <210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> Epítopo E300 de panda

20 <400> 19

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

25 <210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> Epítopo E200 de jabalí

<400> 20

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

30 <210> 21
<211> 11
<212> PRT
35 <213> Epítopo E300 de jabalí

<400> 21

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

40 <210> 22
<211> 12
<212> PRT
45 <213> Epítopo E200 de cerdo

<400> 22

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

50 <210> 23
<211> 11
<212> PRT

ES 2 656 971 T3

<213> Epítopo E300 de cerdo

<400> 23

5 Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Epítopo E200 de ratón

<400> 24

15 Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Epítopo E300 de ratón

<400> 25

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

25 <210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Epítopo E200 de cobaya

30 <400> 26

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

35 <210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Epítopo E300 de cobaya

<400> 27

40

Ala Lys Tyr Tyr Arg Glu Asn Asn Val Glu Lys
1 5 10

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

45 <213> Epítopo E200 de bovino

<400> 28

50 Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
1 5 10

<210> 29

<211> 11

ES 2 656 971 T3

<212> PRT
 <213> Epítopo E300 de bovino

<400> 29

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Thr Glu Lys
 1 5 10

<210> 30
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Epítopo E200 de rata

<400> 30

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
 1 5 10

<210> 31
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Epítopo E300 de rata

<400> 31

Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Gly Met Glu Lys
 1 5 10

<210> 32
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Inmunógeno peptídico P2X7

<400> 32

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly Ala Gly Ala Lys
 1 5 10 15

Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys
 20 25

<210> 33
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Inmunógeno peptídico P2X7

<400> 33

Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly Ala Gly Ala Lys
 1 5 10 15

Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val Glu Lys Cys
 20 25

<210> 34
 <211> 553
 <212> PRT
 <213> Receptor P2X7 de rana africana de uñas (*Xenopus laevis*)

ES 2 656 971 T3

<400> 34

Met Thr Leu Thr Leu Ala Asp Cys Phe Asp Tyr Ser Thr Lys Lys Glu
 1 5 10 15

Val Arg Ile Gln Ser Val Pro Leu Gly Ile Leu Lys Gln Cys Ile Thr
 20 25 30

Phe Gly Val Ile Val Phe Val Cys Phe Ser Leu Ile Thr Gln Lys Arg
 35 40 45

Tyr Gln Lys Lys Asp Ser Ile Ile Ser Ser Val His Thr Lys Val Lys
 50 55 60

Gly Phe Ala Asp Ala His Ser Arg Ile Trp Asp Thr Ala Glu Tyr Thr
 65 70 75 80

Val Pro Ser Pro Gly Gly Asp Ser Phe Phe Val Ile Thr Asn Ile Val
 85 90 95

Lys Thr Glu Gly Gln Met Gln Ser Asn Cys Ser Glu Leu Pro Ser Gln
 100 105 110

Lys Thr Ile Cys Ser Arg Asp Asp Ile Cys Lys Lys Gly Leu Ala Asp
 115 120 125

Pro Gln Ser Asn Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Ile Asn Phe Asn Asn
 130 135 140

Thr Leu Lys Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu Ser Gln
 145 150 155 160

Thr Thr Pro Val Pro Ala Val Leu Glu Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val
 165 170 175

Leu Ile Lys Asn Asn Ile His Phe Ala Ala Phe Asn Phe Thr Lys Lys
 180 185 190

Asn Ile Leu Pro Asn Tyr Asn Val Ser Cys Ile Tyr Asp Arg Val Lys
 195 200 205

ES 2 656 971 T3

Ala Pro Leu Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Leu Arg Glu Ala
 210 215 220

Gly Glu Asn Phe Ser Gln Val Ala Val Leu Gly Gly Val Ile Gly Ile
 225 230 235 240

Glu Ile Asn Trp Asp Cys Asp Leu Asp Pro Leu Arg Tyr Lys Cys Glu
 245 250 255

Pro His Tyr Gly Phe Arg Arg Leu Asp Asp Thr Val Val Asp Glu Ser
 260 265 270

Leu Tyr Pro Gly Leu Asn Phe Arg Phe Ala Arg Tyr Tyr Lys Asn Ala
 275 280 285

His Gly Thr Glu Thr Arg Thr Leu Ile Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Phe
 290 295 300

Asp Ile Gln Val Tyr Gly Thr Gly Gly Gln Phe Asn Leu Leu Glu Leu
 305 310 315 320

Ala Leu Phe Ile Gly Ser Cys Leu Ser Tyr Phe Gly Cys Ala Ser Phe
 325 330 335

Ala Ile Asp Phe Ile Ile Gly Arg Tyr Asn Ser Cys Cys Cys Asn Ala
 340 345 350

Lys Ser Val Leu Lys Tyr Tyr Asp Asp Arg Lys Tyr Glu Thr Ile Pro
 355 360 365

Gly Pro Ser Val Ser Leu Ala His Leu Lys Ala His Leu Lys Phe Val
 370 375 380

Ser Phe Val Asp Lys Glu Asp Ile Leu Met Val Asp Gln Lys Leu Lys
 385 390 395 400

Gly Ser Leu Gln Leu Ala Ser Gly Pro Tyr Ile Gln Arg Glu Arg Phe
 405 410 415

Ala Asp Thr Lys Ala Lys Cys Lys Asp Ser His Lys Gln Asp Glu Asn
 420 425 430

Glu Met Arg Leu Ile Lys Gly Arg Ser Ala Met Leu Pro Pro Ala Trp
 435 440 445

Cys Lys Cys Asn Lys Cys Ile Asn Thr Thr His Leu Glu Glu Gln Leu
 450 455 460

ES 2 656 971 T3

Cys Cys Arg Leu Glu Glu Gly Glu Cys Ile Thr Asp Thr Lys Met Phe
465 470 475 480

Asn Ser Leu Val Leu Asn Arg Glu Ser Leu Glu Tyr Ala Phe Gln Tyr
485 490 495

Asp Asn Pro Leu Ser Lys Thr Pro Ile Ser Lys Glu His Leu Arg Tyr
500 505 510

Tyr Ala Lys Gln Lys Tyr Val Glu Trp Arg Phe Gly Cys Arg Lys Tyr
515 520 525

Met Leu Asn Phe Ala Val Ile Pro Asn Cys Cys Lys Thr Ala Ile Glu
530 535 540

Thr Cys Asn Leu Gln Thr Glu Gly Pro
545 550

<210> 35

<211> 568

5

<212> PRT

<213> Receptor P2X7 de rana occidental de uñas (*Xenopus laevis*)

<400> 35

Met Ala Pro Thr Phe Ala Asp Cys Phe Asp Tyr Ser Thr Lys Lys Glu
1 5 10 15

Ile Arg Ile Gln Ser Val Pro Leu Gly Val Leu Lys Phe Leu Ile Thr
20 25 30

Phe Gly Val Ile Leu Phe Val Cys Phe Ser Leu Ile Thr Gln Lys Ser
35 40 45

Tyr Gln Lys Lys Val Ser Val Ile Ser Ser Val His Thr Lys Val Lys
50 55 60

Gly Ile Ala Asp Ala Tyr Ser Arg Ile Trp Asp Thr Ala Glu Tyr Thr
65 70 75 80

Val Pro Ser Pro Gly Gly Asp Ser Phe Phe Val Val Thr Asn Ile Val
85 90 95

Lys Thr Glu Asp Gln Arg Gln Ser Asn Cys Pro Glu Leu Pro Arg Gln
100 105 110

Lys Thr Ile Cys Ser Arg Asp Asp Val Cys Lys Lys Gly Leu Ala Asp
115 120 125

10

ES 2 656 971 T3

Pro Gln Ser Asn Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Ile Asn Phe Asn Ser
 130 135 140

Thr Leu Lys Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu Ser Gln
 145 150 155 160

Thr Thr Pro Val Pro Ala Val Leu Glu Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val
 165 170 175

Leu Ile Lys Asn Asn Ile His Phe Ala Ala Phe Asn Phe Thr Lys Lys
 180 185 190

Asn Ile Leu Pro Lys Tyr Asn Val Ser Cys Ile Tyr Asp Arg Val Lys
 195 200 205

Ala Pro Leu Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Leu Arg Glu Ala
 210 215 220

Gly Glu Asn Phe Ser Gln Val Ala Val Leu Gly Gly Val Ile Gly Ile
 225 230 235 240

Glu Ile Asn Trp Asp Cys Asp Leu Asp Ser Leu Arg Tyr Lys Cys Glu
 245 250 255

Pro His Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Val Val Asp Glu Arg
 260 265 270

Leu Tyr Pro Gly Leu Asn Phe Arg Phe Ala Arg Tyr Tyr Lys Thr Ser
 275 280 285

Asp Gly Lys Glu Thr Arg Thr Leu Ile Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Phe
 290 295 300

Asp Ile Gln Val Tyr Gly Met Gly Gly Lys Phe Asn Leu Phe Glu Leu
 305 310 315 320

Ala Ile Phe Ile Gly Ser Cys Leu Ser Tyr Phe Gly Cys Ala Ser Leu
 325 330 335

Ala Ile Asp Phe Ile Ile Gly Leu Tyr Lys Pro Cys Cys Cys Asn Ala
 340 345 350

Lys Ser Val Leu Lys Tyr Tyr Asp Asp Arg Lys Tyr Glu Lys Val Pro
 355 360 365

Gly Pro Thr Val Ala Gln Val Lys Tyr Cys His Phe Leu Ser Gln Leu
 370 375 380

ES 2 656 971 T3

Lys Phe Val Ser Phe Val Asp Lys Glu Asp Ile Leu Met Val Asp Ile
 385 390 395 400

Asn Ser Arg Gly Ser Leu Gln Phe Ala Ser Gly Gln His Ile Gln Arg
 405 410 415

Glu Arg Phe Glu Tyr Thr Glu Ala Lys Cys Lys Asp Ser His Lys Lys
 420 425 430

Asn Gln Thr Glu Met Arg Leu Ile Lys Gly Ser Ser Thr Thr Leu Pro
 435 440 445

Pro Ala Trp Cys Lys Cys Asn Lys Cys Ile Asp Val Thr Gln Pro Glu
 450 455 460

Glu Gln Leu Cys Cys Arg Leu Gly Gln Gly Gln Cys Ile Thr Asp Thr
 465 470 475 480

Glu Met Phe Lys Tyr Leu Val Leu Asn Lys Glu Ala Leu Glu Tyr Ala
 485 490 495

Phe Gln Tyr Asp Asn Pro Leu Ser Lys Thr Pro Glu Ser Glu Asp Leu
 500 505 510

Lys Cys Tyr Ala Lys Gln Lys Tyr Ile Glu Trp Arg Phe Gly Cys Arg
 515 520 525

Arg Tyr Met Leu Asp Phe Ala Val Ile Pro Ser Cys Cys Lys Asn Ala
 530 535 540

Ile Glu Thr Cys Asn Leu Gln Thr Gln His Pro Ser Gly Ala Leu Tyr
 545 550 555 560

Leu Pro Pro Thr His Gly Met Cys
 565

<210> 36
 <211> 560
 <212> PRT
 <213> Receptor P2X7 de gallo bankiva (*Gallus gallus*)
 <400> 36

Met Val Ala Trp Gly Trp Met Lys Asp Val Phe Asn Tyr Glu Ser Pro
 1 5 10 15

Lys Leu Ile Arg Phe Pro Ser Val Gly Leu Val Cys Val Lys Trp Phe
 20 25 30

5

10

ES 2 656 971 T3

Ile Tyr Gly Val Ile Ala Val Tyr Ile Cys Tyr Thr Leu Ile Val His
35 40 45

Lys Arg Tyr Gln Glu Lys Glu Glu Leu Thr Ser Ser Val Arg Val Thr
50 55 60

Leu Lys Gly Val Ala His Val Asp Arg Ile Trp Asp Ala Ala Glu Tyr
65 70 75 80

Thr Ile Pro Thr Gln Thr Arg Asp Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Ile
85 90 95

Ile Arg Thr Glu Asn Gln Ile Gln Lys Thr Cys Pro Glu Tyr Pro Thr
100 105 110

Ala Lys Ala Ile Cys Ser Ser Asp Lys Ser Cys Ala Lys Gly Ile Val
115 120 125

Asp Val His Ser Asn Gly Val Gln Thr Gly Lys Cys Val His Tyr Asn
130 135 140

Ile Thr His Lys Thr Cys Glu Ile Lys Ala Trp Cys Pro Val Gln Gly
145 150 155 160

Glu Glu Arg Pro Pro Val Pro Ala Val Leu Arg Ser Ser Glu Asp Phe
165 170 175

Thr Val Phe Ile Lys Asn Asn Ile His Phe Pro Thr Phe Asn Tyr Thr
180 185 190

Val Gln Asn Ile Ser Pro Lys Leu Asn Thr Ser Cys Lys Phe Asn Lys
195 200 205

Val Thr Ala Pro Leu Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Leu Gln
210 215 220

Glu Ala Lys Glu Asn Phe Ser Glu Met Ala Val Lys Gly Gly Ile Ile
225 230 235 240

Ala Ile Glu Ile Lys Trp Asp Cys Asp Leu Asp Ser Trp Ser Tyr Tyr
245 250 255

Cys Ser Pro Glu Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Thr Arg Thr
260 265 270

Gln Tyr Pro Gly Phe Ser Ile Arg Phe Ala Arg His Tyr Lys Leu Pro

ES 2 656 971 T3

275	280	285																		
Asp 290	Gly	Thr	Glu	Gln	Arg	Thr 295	Leu	Phe	Lys	Ala	Tyr 300	Gly	Ile	Arg	Phe					
Asp 305	Val	Leu	Val	Phe	Gly 310	Met	Gly	Gly	Gln	Phe 315	Lys	Leu	Ile	Glu	Leu 320					
Phe	Thr	Phe	Ile	Gly 325	Ser	Thr	Ile	Ala	Tyr 330	Phe	Gly	Leu	Ala	Val	Thr 335					
Ile	Ile	Glu	Met 340	Cys	Phe	His	Leu	Tyr 345	Asn	Cys	Ser	Ser	Cys	Cys	Lys 350					
Ile	Gln	Val 355	Cys	Glu	Asn	Val	Ile 360	Arg	Lys	Lys	Tyr	Glu 365	Thr	Val	Leu					
Met 370	Pro	Glu	Gln	Val	Ile	Leu 375	Val	Ser	Tyr	Val	Asp 380	Lys	Pro	His	Ile					
Thr 385	Leu	Ile	Lys	Met 390	Pro	Leu	Arg	Thr	Ser	Leu 395	Gln	Asn	Ala	Glu	Gly 400					
Ser	Ile	Phe	Glu	Asp 405	His	Pro	Val	Lys	Ser 410	Tyr	Asp	Pro	Arg	Thr	Cys 415					
Cys	Ser	His	Lys 420	Ser	Asn	Glu	Lys	His 425	Gly	Ala	Ala	Gln	Ser	Glu	Leu 430					
Arg	Pro	Leu 435	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser 440	Ser	Thr	Asn	Cys	Pro 445	Lys	Trp	Cys					
Cys 450	Cys	Gly	Arg	Cys	Gln	Val 455	Ala	Gln	Lys	His	His 460	Glu	Gln	Leu	Cys					
Cys 465	Arg	Lys	Lys	Glu	Gly 470	Gln	Cys	Ile	Thr	Thr 475	Thr	Tyr	Trp	Phe	Ala 480					
Gln	Leu	Val	Leu	Ser 485	Arg	Asp	Thr	Leu	Asn 490	Lys	Ala	Leu	Leu	Tyr	Glu 495					
Asp	Pro	Phe	Leu 500	Asp	Leu	Thr	Gly	His 505	Ser	Ser	Asn	Ser	Gln 510	Leu	Arg					
Arg	Ile	Ala	Tyr	Lys	Gln	Tyr	Ile 520	His	Trp	Arg	Phe	Gly 525	Ser	Phe	Glu					

ES 2 656 971 T3

Leu Glu Asp Arg Ala Ile Ile Pro Ser Cys Cys Arg Arg Leu Ile Arg
530 535 540

Ser Thr Tyr Pro Lys Glu Asn Gly Asn Tyr Thr Gly Phe Asn Leu Glu
545 550 555 560

- <210> 37
- <211> 592
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de rata parda

- <400> 37

ES 2 656 971 T3

Met Leu Pro Val Arg His Leu Cys Ser Tyr Asn Ser Ala Lys Val Leu
1 5 10 15

His Ile His Ser Thr Arg Leu Gly Ala Leu Lys Asn Phe Phe Leu Leu
20 25 30

Ala Ile Cys Ile Tyr Ile Cys Phe Ala Leu Met Ser Asp Lys Leu Tyr
35 40 45

Gln Arg Lys Glu Pro Leu Ile Ser Ser Val His Thr Lys Val Lys Gly
50 55 60

Val Ala Glu Val Thr Glu Asn Val Thr Glu Gly Gly Val Thr Lys Leu
65 70 75 80

Val His Gly Ile Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Leu Pro Leu Gln Gly
85 90 95

Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Tyr Leu Lys Ser Glu Gly Gln Glu
100 105 110

Gln Lys Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Ser Arg Gly Lys Gln Cys His Ser
115 120 125

Asp Gln Gly Cys Ile Lys Gly Trp Met Asp Pro Gln Ser Lys Gly Ile
130 135 140

Gln Thr Gly Arg Cys Ile Pro Tyr Asp Gln Lys Arg Lys Thr Cys Glu
145 150 155 160

Ile Phe Ala Trp Cys Pro Ala Glu Glu Gly Lys Glu Ala Pro Arg Pro
165 170 175

Ala Leu Leu Arg Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile Lys Asn Asn
180 185 190

ES 2 656 971 T3

Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile Leu Pro Gly
 195 200 205

Met Asn Ile Ser Cys Thr Phe His Lys Thr Trp Asn Pro Gln Cys Pro
 210 215 220

Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Phe Gln Glu Ile Gly Glu Asn Phe Thr
 225 230 235 240

Glu Val Ala Val Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile Glu Ile Tyr Trp Asp
 245 250 255

Cys Asn Leu Asp Ser Trp Ser His Arg Cys Gln Pro Lys Tyr Ser Phe
 260 265 270

Arg Arg Leu Asp Asp Lys Tyr Thr Asn Glu Ser Leu Phe Pro Gly Tyr
 275 280 285

Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Gly Met Glu Lys Arg
 290 295 300

Thr Leu Ile Lys Ala Phe Gly Val Arg Phe Asp Ile Leu Val Phe Gly
 305 310 315 320

Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Val Val Tyr Ile Gly Ser
 325 330 335

Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Val Cys Ile Asp Leu Ile Ile
 340 345 350

Asn Thr Tyr Ala Ser Thr Cys Cys Arg Ser Arg Val Tyr Pro Ser Cys
 355 360 365

Lys Cys Cys Glu Pro Cys Ala Val Asn Glu Tyr Tyr Tyr Arg Lys Lys
 370 375 380

Cys Glu Pro Ile Val Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys Tyr Val Ser Phe
 385 390 395 400

Val Asp Glu Pro His Ile Trp Met Val Asp Gln Gln Leu Leu Gly Lys
 405 410 415

Ser Leu Gln Asp Val Lys Gly Gln Glu Val Pro Arg Pro Gln Thr Asp
 420 425 430

Phe Leu Glu Leu Ser Arg Leu Ser Leu Ser Leu His His Ser Pro Pro
 435 440 445

ES 2 656 971 T3

Ile Pro Gly Gln Pro Glu Glu Met Gln Leu Leu Gln Ile Glu Ala Val
 450 455 460

Pro Arg Ser Arg Asp Ser Pro Asp Trp Cys Gln Cys Gly Asn Cys Leu
 465 470 475 480

Pro Ser Gln Leu Pro Glu Asn Arg Arg Ala Leu Glu Glu Leu Cys Cys
 485 490 495

Arg Arg Lys Pro Gly Gln Cys Ile Thr Thr Ser Glu Leu Phe Ser Lys
 500 505 510

Ile Val Leu Ser Arg Glu Ala Leu Gln Leu Leu Leu Leu Tyr Gln Glu
 515 520 525

Pro Leu Leu Ala Leu Glu Gly Glu Ala Ile Asn Ser Lys Leu Arg His
 530 535 540

Cys Ala Tyr Arg Ser Tyr Ala Thr Trp Arg Phe Val Ser Gln Asp Met
 545 550 555 560

Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Lys Ile Arg Lys
 565 570 575

Glu Phe Pro Lys Thr Gln Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Lys Tyr Pro Tyr
 580 585 590

<210> 38
 <211> 597
 <212> PRT
 <213> Receptor P2X7 de ratón
 <400> 38

5

ES 2 656 971 T3

Gly Leu Cys Arg Ala Cys Cys Ser Trp Asn Asp Val Leu Gln Tyr Glu
1 5 10 15

Thr Asn Lys Val Thr Arg Ile Gln Ser Thr Asn Tyr Gly Thr Val Lys
20 25 30

Trp Val Leu His Met Ile Val Phe Ser Tyr Ile Ser Phe Ala Leu Val
35 40 45

Ser Asp Lys Leu Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Val Ile Ser Ser Val His
50 55 60

Thr Lys Val Lys Gly Ile Ala Glu Val Thr Glu Asn Val Thr Glu Gly
65 70 75 80

ES 2 656 971 T3

Gly Val Thr Lys Leu Gly His Ser Ile Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr
85 90 95

Phe Pro Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Tyr Val Lys
100 105 110

Ser Glu Gly Gln Val Gln Thr Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Arg Arg Gly
115 120 125

Ala Gln Cys Ser Ser Asp Arg Arg Cys Lys Lys Gly Trp Met Asp Pro
130 135 140

Gln Ser Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Val Pro Tyr Asp Lys Thr
145 150 155 160

Arg Lys Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Thr Glu Glu Glu Lys
165 170 175

Glu Ala Pro Arg Pro Ala Leu Leu Arg Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val
180 185 190

Leu Ile Lys Asn Asn Ile His Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg
195 200 205

Asn Ile Leu Pro Thr Met Asn Gly Ser Cys Thr Phe His Lys Thr Trp
210 215 220

Asp Pro Gln Cys Ser Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Phe Gln Glu Ala
225 230 235 240

Gly Glu Asn Phe Thr Glu Val Ala Val Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile
245 250 255

Glu Ile Tyr Trp Asp Cys Asn Leu Asp Ser Trp Ser His His Cys Arg
260 265 270

Pro Arg Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Asn Thr Asp Glu Ser
275 280 285

Phe Val Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn
290 295 300

Asn Val Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Ala Phe Gly Ile Arg Phe Asp
305 310 315 320

Ile Leu Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Val
325 330 335

ES 2 656 971 T3

Val Tyr Ile Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Val Cys
 340 345 350

Ile Asp Leu Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Ala Phe Cys Arg Ser Gly
 355 360 365

Val Tyr Pro Tyr Cys Lys Cys Cys Glu Pro Cys Thr Val Asn Glu Tyr
 370 375 380

Tyr Tyr Arg Lys Lys Cys Glu Ser Ile Met Glu Pro Lys Pro Thr Leu
 385 390 395 400

Lys Tyr Val Ser Phe Val Asp Glu Pro His Ile Arg Met Val Asp Gln
 405 410 415

Gln Leu Leu Gly Lys Ser Leu Gln Val Val Lys Gly Gln Glu Val Pro
 420 425 430

Arg Pro Gln Met Asp Phe Ser Asp Leu Ser Arg Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

His Asp Ser Pro Pro Thr Pro Gly Gln Ser Glu Glu Ile Gln Leu Leu
 450 455 460

His Glu Glu Val Ala Pro Lys Ser Gly Asp Ser Pro Ser Trp Cys Gln
 465 470 475 480

Cys Gly Asn Cys Leu Pro Ser Arg Leu Pro Glu Gln Arg Arg Ala Leu
 485 490 495

Glu Glu Leu Cys Cys Arg Arg Lys Pro Gly Arg Cys Ile Thr Thr Ser
 500 505 510

Lys Leu Phe His Lys Leu Val Leu Ser Arg Asp Thr Leu Gln Leu Leu
 515 520 525

Leu Leu Tyr Gln Asp Pro Leu Leu Val Leu Gly Glu Glu Ala Thr Asn
 530 535 540

Ser Arg Leu Arg His Arg Ala Tyr Arg Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Phe
 545 550 555 560

Gly Ser Gln Asp Met Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg
 565 570 575

Trp Arg Ile Arg Lys Glu Phe Pro Lys Thr Glu Gly Gln Tyr Ser Gly

580

585

590

Phe Lys Tyr Pro Tyr
595

- 5 <210> 39
- <211> 595
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de chimpancé
- <400> 39

ES 2 656 971 T3

Met Pro Ala Cys Cys Ser Cys Ser Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
 1 5 10 15

Lys Val Thr Arg Ile Gln Ser Met Asn Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Phe
 20 25 30

Phe His Val Ile Ile Phe Ser Tyr Val Cys Phe Ala Leu Val Ser Asp
 35 40 45

Lys Leu Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Val Ile Ser Ser Val His Thr Lys
 50 55 60

Val Lys Gly Ile Ala Glu Val Lys Glu Glu Ile Val Glu Asn Gly Val
 65 70 75 80

Lys Lys Leu Val His Ser Val Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Phe Pro
 85 90 95

Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Phe Leu Lys Thr Glu
 100 105 110

Gly Gln Glu Gln Arg Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Thr Arg Arg Thr Leu
 115 120 125

Cys Ser Ser Asp Arg Gly Cys Lys Lys Gly Trp Met Asp Pro Gln Ser
 130 135 140

Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Val Val Tyr Glu Gly Asn Gln Lys
 145 150 155 160

Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Ile Glu Ala Val Glu Glu Ala
 165 170 175

Pro Arg Pro Ala Leu Leu Asn Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile
 180 185 190

Lys Asn Asn Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile

ES 2 656 971 T3

	195						200								205
Leu	Pro	Gly	Leu	Asn	Ile	Thr	Cys	Thr	Phe	His	Lys	Thr	Gln	Asn	Pro
	210						215				220				
Gln	Cys	Pro	Ile	Phe	Arg	Leu	Gly	Asp	Ile	Phe	Arg	Glu	Thr	Gly	Asp
225					230					235					240
Asn	Phe	Ser	Asp	Val	Ala	Ile	Gln	Gly	Gly	Ile	Met	Gly	Ile	Glu	Ile
				245					250					255	
Tyr	Trp	Asp	Cys	Asn	Leu	Asp	Arg	Trp	Phe	His	His	Cys	Arg	Pro	Lys
			260					265					270		
Tyr	Ser	Phe	Arg	Arg	Leu	Asp	Asp	Lys	Thr	Thr	Asn	Val	Ser	Leu	Tyr
		275					280					285			
Pro	Gly	Tyr	Asn	Phe	Arg	Tyr	Ala	Lys	Tyr	Tyr	Lys	Glu	Asn	Asn	Val
	290					295					300				
Glu	Lys	Arg	Thr	Leu	Ile	Lys	Val	Phe	Gly	Ile	Arg	Phe	Asp	Ile	Leu
305					310					315					320
Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Gly	Lys	Phe	Asp	Ile	Ile	Gln	Leu	Val	Val	Tyr
				325					330					335	
Ile	Gly	Ser	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Gly	Leu	Ala	Thr	Val	Phe	Ile	Asp
			340					345					350		
Phe	Leu	Ile	Asp	Thr	Tyr	Ser	Ser	Asn	Cys	Cys	Arg	Ser	His	Ile	Tyr
		355					360					365			
Pro	Trp	Cys	Lys	Cys	Cys	Gln	Pro	Cys	Val	Val	Asn	Glu	Tyr	Tyr	Tyr
	370					375					380				
Arg	Lys	Lys	Cys	Glu	Ser	Ile	Val	Glu	Pro	Lys	Pro	Thr	Leu	Lys	Tyr
385					390					395					400
Val	Ser	Phe	Val	Asp	Glu	Ser	His	Ile	Arg	Met	Val	Asn	Gln	Gln	Leu
				405					410					415	
Leu	Gly	Arg	Ser	Leu	Gln	Asp	Val	Lys	Gly	Gln	Glu	Val	Pro	Arg	Pro
			420					425					430		
Ala	Met	Asp	Phe	Thr	Asp	Leu	Ser	Arg	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	His	Asp
		435					440					445			

ES 2 656 971 T3

Thr Pro Pro Ile Pro Gly Gln Pro Glu Glu Ile Gln Leu Leu Arg Lys
 450 455 460

Glu Ala Thr Pro Arg Ser Arg Asp Ser Pro Val Trp Cys Gln Cys Gly
 465 470 475 480

Ser Cys Leu Pro Ser Gln Leu Pro Glu Ser His Arg Cys Leu Glu Glu
 485 490 495

Leu Cys Cys Arg Lys Lys Pro Gly Ala Cys Ile Thr Thr Ser Glu Leu
 500 505 510

Phe Arg Lys Leu Val Leu Ser Arg His Val Leu Gln Phe Leu Leu Leu
 515 520 525

Tyr Gln Glu Pro Leu Leu Ala Leu Asp Val Asp Ser Thr Asn Ser Arg
 530 535 540

Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Phe Gly Ser
 545 550 555 560

Gln Asp Met Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg
 565 570 575

Ile Arg Lys Glu Phe Pro Lys Ser Glu Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Lys
 580 585 590

Ser Pro Tyr
 595

- <210> 40
- <211> 595
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de macaco
- <400> 40

ES 2 656 971 T3

Met Pro Ala Cys Cys Ser Cys Ser Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Thr
1 5 10 15

Lys Val Thr Arg Ile Gln Ser Met Asn Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Phe
20 25 30

Phe His Val Ile Val Phe Ser Tyr Val Ser Phe Ala Leu Val Ser Asp
35 40 45

Lys Leu Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Val Ile Ser Ser Val His Thr Lys
50 55 60

ES 2 656 971 T3

Val Lys Gly Thr Ala Glu Val Lys Glu Glu Ile Val Glu Asn Gly Val
65 70 75 80

Lys Lys Leu Val His Ser Val Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Phe Pro
85 90 95

Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Phe Leu Lys Thr Glu
100 105 110

Gly Gln Glu Gln Arg Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Thr Arg Arg Thr Leu
115 120 125

Cys Ser Ser Asp Arg Gly Cys Lys Lys Gly Trp Met Asp Pro Gln Ser
130 135 140

Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Val Val Tyr Glu Gly Asn Arg Lys
145 150 155 160

Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Ile Glu Ala Val Gly Glu Ala
165 170 175

Pro Arg Pro Ala Leu Leu Asn Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile
180 185 190

Lys Asn Asn Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile
195 200 205

Leu Pro Gly Leu Asn Ile Thr Cys Thr Phe His Lys Thr Gln Asn Pro
210 215 220

Gln Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Phe Arg Glu Thr Gly Asp
225 230 235 240

Asn Phe Ser Asp Val Ala Ile Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile Glu Ile
245 250 255

Tyr Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Trp Phe His His Cys Arg Pro Lys
260 265 270

Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Thr Thr Asn Val Ser Leu Tyr
275 280 285

Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val
290 295 300

Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu
305 310 315 320

ES 2 656 971 T3

Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Val Val Tyr
 325 330 335

Ile Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Val Phe Ile Asp
 340 345 350

Phe Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Asn Tyr Cys Arg Ser His Ile Tyr
 355 360 365

Pro Trp Cys Lys Cys Cys Gln Pro Cys Val Val Asn Glu Tyr Tyr Tyr
 370 375 380

Arg Lys Lys Cys Glu Ser Ile Val Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys Tyr
 385 390 395 400

Val Ser Phe Val Asp Glu Ser His Ile Arg Met Val Asn Gln Lys Leu
 405 410 415

Leu Gly Arg Ser Leu Gln Asp Val Lys Gly Gln Glu Val Pro Arg Pro
 420 425 430

Ala Met Asp Phe Thr Asp Leu Ser Lys Leu Pro Leu Ala Leu His Asp
 435 440 445

Pro Pro Pro Ile Pro Gly Gln Pro Gly Glu Met Gln Pro Leu Arg Glu
 450 455 460

Glu Ala Thr Pro Arg Ser Arg Asp Ser Pro Val Trp Cys Gln Cys Gly
 465 470 475 480

Ser Cys Leu Pro Ser Gln Leu Pro Lys Ser His Arg Cys Leu Glu Glu
 485 490 495

Leu Cys Cys Arg Lys Lys Pro Gly Ala Cys Ile Thr Thr Ser Glu Leu
 500 505 510

Phe Arg Lys Leu Val Leu Ser Arg His Val Leu Gln Phe Leu Leu Leu
 515 520 525

Tyr Gln Glu Pro Leu Leu Ala Leu Asp Val Asp Ser Thr Asn Ser Arg
 530 535 540

Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Phe Gly Ser
 545 550 555 560

Gln Asp Met Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg
 565 570 575

ES 2 656 971 T3

Ile Arg Lys Glu Phe Pro Lys Ser Glu Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Lys
 580 585 590

Ser Pro Tyr
 595

- <210> 41
- <211> 595
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de tití común
- <400> 41

Met Pro Ala Cys Cys Ser Cys Ser Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
 1 5 10 15

Lys Val Thr Arg Ile Gln Ser Met Asn Tyr Gly Thr Leu Lys Trp Phe
 20 25 30

Phe His Val Ile Val Phe Ser Tyr Val Ser Phe Ala Leu Val Ser Asp
 35 40 45

Lys Leu Tyr Gln Arg Lys Glu Ser Val Ile Ser Ser Val His Thr Lys
 50 55 60

Val Lys Gly Ile Ala Glu Val Lys Glu Glu Ile Val Glu Asn Gly Val
 65 70 75 80

Lys Lys Leu Val His His Val Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Phe Pro
 85 90 95

Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Phe Leu Lys Thr Glu
 100 105 110

Gly Gln Glu Gln Gln Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Thr Arg Arg Thr Leu
 115 120 125

Cys Ser Ser Asp Arg Gly Cys Lys Lys Gly Trp Met Asp Pro Gln Ser
 130 135 140

Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Val Val Tyr Lys Gly Asn Gln Lys
 145 150 155 160

Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Ile Glu Ala Val Glu Asp Ala
 165 170 175

Pro Arg Pro Ala Leu Leu Asn Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile
 180 185 190

ES 2 656 971 T3

Lys Asn Asn Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile
 195 200 205

Leu Pro Gly Leu Asn Ile Thr Cys Thr Phe His Lys Thr Gln Asn Pro
 210 215 220

Gln Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Val Phe Arg Glu Thr Gly Asp
 225 230 235 240

Asn Phe Ser Glu Val Ala Ile Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile Glu Ile
 245 250 255

Tyr Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Trp Phe His His Cys Arg Pro Lys
 260 265 270

Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Thr Thr Asn Val Ser Leu Tyr
 275 280 285

Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val
 290 295 300

Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu
 305 310 315 320

Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Val Val Tyr
 325 330 335

Ile Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Val Phe Ile Asp
 340 345 350

Phe Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Asn Cys Cys Arg Ser His Ile Tyr
 355 360 365

Pro Trp Cys Lys Cys Cys Arg Pro Cys Val Val Asn Glu Tyr Tyr Tyr
 370 375 380

Arg Lys Lys Cys Glu Ser Ile Val Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys Tyr
 385 390 395 400

Val Ser Phe Val Asp Glu Ser His Ile Arg Met Val Asn Gln Gln Leu
 405 410 415

Leu Gly Arg Arg Leu Gln Asp Val Lys Gly Gln Glu Val Pro Arg Pro
 420 425 430

Pro Val Asp Phe Thr Asp Leu Ser Lys Leu Pro Leu Ala Leu His Asp

ES 2 656 971 T3

435		440		445											
Pro	Pro	Pro	Thr	Pro	Gly	Gln	Pro	Glu	Glu	Met	Gln	Leu	Leu	Arg	Glu
	450					455					460				
Glu	Thr	Thr	Pro	Arg	Pro	Arg	Asp	Ser	Pro	Val	Trp	Cys	Gln	Cys	Gly
465					470					475					480
Ser	Cys	Leu	Pro	Ser	Gln	Leu	Pro	Glu	Ser	His	Arg	Cys	Leu	Glu	Glu
				485					490					495	
Leu	Cys	Cys	Arg	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Cys	Ile	Thr	Thr	Ser	Glu	Leu
			500					505					510		
Phe	Arg	Lys	Leu	Val	Leu	Ser	Arg	His	Ile	Leu	Gln	Phe	Leu	Leu	Leu
		515					520					525			
Tyr	Gln	Asp	Pro	Leu	Leu	Ala	Leu	Asp	Val	Asp	Ser	Thr	Asn	Ser	Gln
	530					535					540				
Leu	Arg	His	Cys	Ala	Tyr	Arg	Cys	Tyr	Ala	Thr	Trp	Arg	Phe	Gly	Ser
545					550					555					560
Gln	Asp	Met	Ala	Asp	Phe	Ala	Ile	Leu	Pro	Ser	Cys	Cys	Arg	Trp	Arg
				565					570					575	
Ile	Arg	Arg	Glu	Phe	Pro	Lys	Ser	Gln	Gly	Gln	Tyr	Ser	Gly	Phe	Lys
			580					585					590		
Ser	Pro	Tyr													
		595													

- 5
- <210> 42
 - <211> 594
 - <212> PRT
 - <213> Receptor P2X7 de panda
 - <400> 42

ES 2 656 971 T3

Met Pro Ala Cys Cys Ser Trp Lys Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
1 5 10 15

Lys Val Leu Arg Ile Gln Ser Thr Asn Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Ile
 20 25 30

Phe His Val Leu Val Phe Ser Tyr Ile Ser Phe Ala Leu Ile Ser Asp
 35 40 45

Lys Arg Tyr Gln Lys Lys Glu Pro Leu Ile Ser Ser Val His Thr Lys

ES 2 656 971 T3

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

ES 2 656 971 T3

Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu
 305 310 315 320
 Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asn Val Ile Gln Leu Ala Val Tyr
 325 330 335
 Ile Gly Ser Val Ile Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Val Phe Ile Asp
 340 345 350
 Ile Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Lys Cys Cys Arg Ser Arg Ile Tyr
 355 360 365
 Pro Cys Phe Lys Cys Cys Glu Tyr Cys Ala Val Asn Glu Tyr Tyr Tyr
 370 375 380
 Arg Lys Gln Ser Glu Pro Ile Ala Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys Tyr
 385 390 395 400
 Val Ser Phe Val Asp Glu Thr His Ile Arg Met Val Asp Gln Gln Leu
 405 410 415
 Leu Gly Lys Ser Leu Gln Asn Val Lys Gly Glu Lys Val Gln Arg Pro
 420 425 430
 Ser Val Asp Phe Thr Asp Leu Ser Arg Leu Ser Leu Ser Leu Cys Asp
 435 440 445
 Pro Thr Pro Ile Pro Gly Gln Pro Glu Glu Met Gln Leu Phe Ser Glu
 450 455 460
 Glu Val Thr Pro Arg Ser Ser Asn Ser Pro Asp Trp Cys Gln Cys Gly
 465 470 475 480
 His Cys Leu Pro Ser Gln Leu Pro Glu Ser His Arg Cys Leu Glu Glu
 485 490 495
 Leu Cys Cys Arg Lys Lys Ala Gly Ala Cys Ile Thr Thr Ser Glu Pro
 500 505 510
 Phe Arg Lys Leu Val Leu Ser Arg Gln Val Leu Gln Phe Leu Leu Leu
 515 520 525
 Tyr Gln Glu Pro Leu Leu Val Leu Asp Gly Asn Ser Ser Ser Arg Leu
 530 535 540
 Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Thr Thr Trp Arg Phe Gly Ser Pro
 545 550 555 560

ES 2 656 971 T3

Asp Leu Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg Ile
 565 570 575

Arg Arg Glu Phe Pro Lys Ser Glu Gly Gln Tyr Thr Gly Phe Gln Ser
 580 585 590

Pro Tyr

- <210> 43
- <211> 595
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de caballo
- <400> 43

Met Pro Ala Cys Cys Ser Trp Asn Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
 1 5 10 15

Lys Val Thr Arg Ile Gln Ser Met Asn Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Ile
 20 25 30

Cys His Leu Ile Val Phe Ser Tyr Val Ile Phe Ala Leu Val Ser Asp
 35 40 45

Lys Arg Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Leu Ile Ser Ser Val His Thr Lys
 50 55 60

Val Lys Gly Ile Ala Glu Val Arg Glu Glu Ile Ile Glu Ser Gly Ala
 65 70 75 80

Lys Lys Val Val Gln Ser Val Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Phe Pro
 85 90 95

Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Phe Leu Lys Thr Glu
 100 105 110

Gly Gln Glu Gln Gly Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Thr Arg Arg Thr Leu
 115 120 125

Cys Ser Ser Asp Arg Gly Cys Lys Lys Gly Trp Met Asp Pro Gln Ser
 130 135 140

Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Ile Val Tyr Lys Gly Asn Gln Lys
 145 150 155 160

Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Ile Glu Ala Val Glu Glu Ala
 165 170 175

ES 2 656 971 T3

Pro Arg Pro Ala Leu Leu Asn Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile
180 185 190

Lys Asn Asn Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Phe
195 200 205

Leu Pro Gly Leu Asn Ile Thr Cys Thr Phe His Lys Thr Gln Asn Pro
210 215 220

Gln Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Phe Arg Glu Thr Gly Asp
225 230 235 240

His Phe Ser Asp Val Ala Ile Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile Glu Ile
245 250 255

Tyr Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Trp Phe His His Cys Arg Pro Lys
260 265 270

Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Thr Ala Ser Glu Ser Ser Tyr
275 280 285

Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val
290 295 300

Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu
305 310 315 320

Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Ile Val Phe
325 330 335

Val Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Leu Phe Ile Asp
340 345 350

Phe Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Lys Phe Cys Arg Ser Ser Ile Tyr
355 360 365

Pro Cys Cys Lys Tyr Cys Glu Pro Cys Ser Val Asn Glu Tyr Tyr Tyr
370 375 380

Arg Lys Lys Cys Glu Ser Ile Val Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys Tyr
385 390 395 400

Val Ser Phe Val Asp Glu Ser His Ile Arg Met Val Asp Gln Gln Leu
405 410 415

Leu Gly Arg Ser Leu Gln Asp Val Lys Gly Glu Lys Val Pro Arg Pro
420 425 430

ES 2 656 971 T3

Ser Met Asp Phe Thr Asp Leu Ser Arg Leu Pro Leu Ser Leu Gln Asp
 435 440 445

Pro His Val Thr Pro Gly Gln Pro Glu Asp Ile Gln Leu Leu Ser Glu
 450 455 460

Glu Val Thr Pro Arg His Lys Asp Ser Pro His Trp Cys Gln Cys Gly
 465 470 475 480

Asn Cys Leu Pro Ser Gln Leu Pro Glu Ser His Arg Cys Leu Glu Glu
 485 490 495

Leu Cys Cys Arg Lys Lys Met Gly Ala Cys Ile Thr Thr Ser Glu Pro
 500 505 510

Phe Arg Lys Leu Val Leu Ser Arg Arg Val Leu Gln Phe Leu Leu Leu
 515 520 525

Tyr Arg Glu Pro Leu Leu Val Leu Asp Ala Asp Ser Thr Asn Ser Gln
 530 535 540

Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Phe Gly Ser
 545 550 555 560

Gln Asp Leu Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg
 565 570 575

Ile Arg Arg Glu Phe Pro Arg Ser Glu Gly Gln Tyr Gly Gly Phe Lys
 580 585 590

Ser Pro Tyr
 595

- <210> 44
- <211> 595
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de vacuno
- <400> 44

5

ES 2 656 971 T3

Met Thr Ala Cys Cys Ser Trp Asn Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
1 5 10 15

Lys Ile Ile Trp Ile Gln Ser Lys Thr Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Leu
20 25 30

Phe His Val Val Leu Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Ala Leu Val Ser Asp
35 40 45

ES 2 656 971 T3

Lys Arg Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Val Ile Ser Ser Val His Ser Lys
 50 55 60

Ile Lys Gly Ile Ala Glu Val Lys Lys Glu Ile Met Glu Asn Gly Gln
 65 70 75 80

Thr Lys Val Val Gln Ser Val Phe Asp Met Ala Asp Tyr Thr Phe Pro
 85 90 95

Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe Met Met Thr Asn Phe Leu Lys Thr Glu
 100 105 110

Gly Gln Glu Gln Gly Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Thr Pro Arg Thr Leu
 115 120 125

Cys Ser Ser Asp Arg Gly Cys Lys Lys Gly Trp Leu Gly Pro Arg Ser
 130 135 140

Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Ile His Tyr Asn Glu Lys Gln Lys
 145 150 155 160

Thr Cys Glu Val Phe Thr Trp Cys Pro Val Glu Ala Glu Glu Lys Ala
 165 170 175

Pro Glu Pro Ala Leu Leu Val Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile
 180 185 190

Lys Asn Asn Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile
 195 200 205

Leu Pro Gly Leu Asn Thr Thr Cys Thr Phe His Lys Thr Arg Asp Pro
 210 215 220

Gln Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Phe Gln Glu Thr Gly Asp
 225 230 235 240

Asn Phe Ser Glu Val Ala Ile Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile Glu Ile
 245 250 255

Tyr Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Trp Phe His His Cys Arg Pro Lys
 260 265 270

Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr
 275 280 285

Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Thr

ES 2 656 971 T3

290						295										300
Glu	Lys	Arg	Thr	Leu	Ile	Lys	Ala	Tyr	Gly	Ile	Arg	Phe	Asp	Ile	Leu	
305					310					315					320	
Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Gly	Lys	Phe	Asp	Ile	Ile	Gln	Leu	Ile	Val	Tyr	
				325					330					335		
Ile	Gly	Ser	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Gly	Leu	Ala	Thr	Val	Phe	Ile	Asp	
			340					345					350			
Met	Leu	Ile	Asn	Thr	Tyr	Ser	Ser	Lys	Tyr	Cys	Arg	Ser	His	Val	Tyr	
		355					360					365				
Pro	Trp	Cys	Lys	Cys	Cys	Gln	Pro	Cys	Ala	Val	Asn	Glu	Tyr	Tyr	Tyr	
	370					375					380					
Lys	Lys	Lys	Tyr	Glu	Ser	Ile	Val	Glu	Pro	Thr	Arg	Thr	Leu	Lys	Tyr	
385					390					395					400	
Val	Ser	Phe	Val	Asp	Glu	Pro	Cys	Ile	Arg	Met	Val	Asn	Glu	Arg	Leu	
				405					410					415		
Leu	Gly	Thr	Ser	Leu	Gln	Ala	Val	Lys	Gly	Glu	Lys	Val	Leu	Arg	Pro	
			420					425					430			
Gln	Leu	Asp	Phe	Ala	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	His	Leu	Ser	Leu	His	Asp	
		435					440					445				
Ser	Pro	Pro	Ile	Pro	Gly	Gln	Pro	Glu	Glu	Ile	Gln	Leu	Leu	Ser	Glu	
	450					455						460				
Glu	Val	His	Leu	Lys	Ser	Arg	Asp	Cys	Pro	Asp	Trp	Cys	Gln	Cys	Gly	
465					470					475					480	
Asn	Cys	Leu	Pro	Ser	Gln	Leu	Pro	Glu	Asn	Gln	Arg	Cys	Leu	Glu	Glu	
				485					490					495		
Leu	Cys	Cys	Arg	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Cys	Ile	Thr	Thr	Ser	Glu	Leu	
			500					505					510			
Phe	Arg	Asp	Leu	Val	Leu	Ser	Arg	Arg	Ala	Leu	Gln	Phe	Leu	Leu	Gln	
		515					520					525				
Tyr	Gln	Glu	Pro	Leu	Leu	Val	Leu	Asp	Ala	Asp	Ser	Ala	Asn	Ser	Arg	
	530					535					540					

ES 2 656 971 T3

Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Ser Tyr Thr Ala Trp Arg Phe Gly Ser
545 550 555 560

Gln Asp Leu Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg
565 570 575

Ile Arg Arg Glu Phe Pro Lys Ser Glu Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Lys
580 585 590

Ser Pro Tyr
595

- <210> 45
- <211> 595
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de conejo
- <400> 45

ES 2 656 971 T3

Met Pro Ala Cys Cys Ser Trp Asn Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
1 5 10 15

Lys Val Ala Arg Ile Gln Ser Val Asn Tyr Gly Thr Ile Lys Trp Val
20 25 30

Leu His Val Ile Val Phe Ser Tyr Val Ser Phe Ala Leu Val Ser Asp
35 40 45

Lys Leu Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Val Ile Ser Ser Val His Thr Lys
50 55 60

Val Lys Gly Ile Ala Glu Val Lys Glu Val Leu Val Glu Asn Gly Val
65 70 75 80

Lys Lys Glu Val Gly Ser Ile Phe Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Phe Pro
85 90 95

Leu Gln Arg Asn Ser Phe Phe Val Met Thr Asn Phe Leu Lys Thr Glu
100 105 110

Gly Gln Glu Arg Arg Leu Cys Pro Glu Tyr Pro Thr Arg Arg Thr Leu
115 120 125

Cys Ser Ser Asp Arg Gly Cys Arg Lys Gly Trp Met Asp Pro Gln Ser
130 135 140

Lys Gly Ile Gln Thr Gly Arg Cys Val Val Tyr Lys Gly Asn Gln Lys
145 150 155 160

ES 2 656 971 T3

Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp Cys Pro Ile Glu Ala Ala Glu Asp Ala
165 170 175

Pro Arg Pro Ala Leu Leu Gly Ser Ala Glu Asn Phe Thr Val Leu Ile
180 185 190

Lys Asn Asn Ile Asp Phe Pro Gly His Asn Tyr Thr Thr Arg Asn Ile
195 200 205

Pro Pro Gly Leu Asn Ile Ser Cys Thr Phe His Lys Thr Gln Asn Pro
210 215 220

Gln Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Asp Ile Phe Arg Glu Thr Gly Asp
225 230 235 240

Arg Phe Ser Asp Val Ala Val Gln Gly Gly Ile Met Gly Ile Glu Ile
245 250 255

Tyr Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Trp Phe His Arg Cys Arg Pro Lys
260 265 270

Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Asp Lys Thr Ala Asn Glu Ser Leu Tyr
275 280 285

Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Lys Glu Asn Asn Val
290 295 300

Glu Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu
305 310 315 320

Val Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Gln Leu Ile Val Tyr
325 330 335

Ile Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Val Cys Ile Asp
340 345 350

Phe Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Asn Cys Cys Arg Ser His Ile Tyr
355 360 365

Pro Arg Cys Thr Cys Cys Glu Pro Cys Ala Ala Asn Glu Tyr Tyr His
370 375 380

Arg Lys Lys Tyr Glu Ser Leu Val Glu Pro Arg Arg Thr Leu Lys Tyr
385 390 395 400

Val Ser Phe Val Asp Glu Pro His Ile Arg Met Val Asp Gln Gln Leu
405 410 415

ES 2 656 971 T3

Leu Gly Lys Ser Leu Gln Asp Val Pro Gly Gln Lys Ile Pro Arg Pro
 420 425 430

Pro Arg Asp Phe Thr Asp Leu Ser Lys Leu Pro Leu Ser Phe Leu Asp
 435 440 445

Pro His Pro Thr Pro Gly Gln Ala Glu Glu Met Gln Pro Leu Ser Glu
 450 455 460

Gly Glu Thr Ala Arg Ser Arg Gly Cys Pro Asp Trp Cys Gln Cys Gly
 465 470 475 480

Asn Cys Leu Pro Ser Gln Leu Pro Ala Ser His Arg Cys Leu Glu Glu
 485 490 495

Leu Cys Cys Arg Arg Lys Pro Gly Ala Cys Val Thr Thr Ser Gln Leu
 500 505 510

Phe Gly Lys Leu Val Leu Ser Lys Pro Thr Leu Gln Phe Leu Leu Leu
 515 520 525

Tyr Gln Glu Pro Leu Leu Ala Leu Asp Ala Glu Ala Thr Thr Ser Gln
 530 535 540

Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Ile Ala Trp Arg Phe Gly Ser
 545 550 555 560

Gln Asp Leu Ala Asp Phe Ala Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg
 565 570 575

Ile Arg Lys Glu Phe Pro Lys Ser Glu Gly Pro Tyr Ser Gly Phe Lys
 580 585 590

Ser Pro Tyr
 595

<210> 46

<211> 594

<212> PRT

<213> Receptor P2X7 de cobaya doméstica

<400> 46

5

ES 2 656 971 T3

Met Pro Gly Cys Ser Cys Trp Asp Asp Val Phe Gln Tyr Glu Thr Asn
1 5 10 15

Lys Val Thr Arg Ile Gln Ser Arg Asn Tyr Gly Thr Leu Lys Trp Val
 20 25 30

ES 2 656 971 T3

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

ES 2 656 971 T3

Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Ala Lys Tyr Tyr Arg Glu Asn Asn Val Glu
 290 295 300

Lys Arg Thr Leu Ile Lys Val Phe Gly Val Arg Phe Asp Ile Leu Val
 305 310 315 320

Phe Gly Thr Gly Gly Lys Phe Asp Ile Ile Ser Leu Ile Val Tyr Ile
 325 330 335

Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Phe Gly Leu Ala Thr Val Phe Ile Asp Phe
 340 345 350

Leu Ile Asn Thr Tyr Ser Ser Ala Leu Cys Arg Ser His Val Tyr Pro
 355 360 365

Trp Cys Pro Cys Cys Lys Pro Cys Ala Ala Asn Glu Tyr Tyr Tyr Arg
 370 375 380

Lys Lys Cys Gln Ala Thr Val Glu Pro Lys Pro Thr Leu Lys Tyr Val
 385 390 395 400

Ser Phe Val Asp Glu Pro His Ile Arg Met Val Asp Gln Arg Leu Leu
 405 410 415

Gly Lys Ser Leu Gln Tyr Val Lys Gly Gln Lys Val Pro Arg Pro Pro
 420 425 430

Thr Asp Phe Thr Leu Leu Ser Lys Leu Pro Thr Ser Pro Pro Asp Pro
 435 440 445

Ala Pro Ala Pro Thr Gln Leu Glu Glu Met Gln Pro Leu Arg Arg Pro
 450 455 460

Asp Thr Ser Ala Ser Gly Asp Ser Pro Glu Trp Cys Gln Cys Gly Ser
 465 470 475 480

Cys Arg Pro Ser Gln Leu Pro Lys Asp Ser Arg Cys Leu Glu Glu Leu
 485 490 495

Cys Cys Arg Arg Gly Pro Gly Pro Cys Ile Thr Thr Ser Glu Leu Phe
 500 505 510

Gly Asp Leu Val Leu Ser Arg Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu Leu Tyr
 515 520 525

Gln Glu Pro Leu Leu Val Leu Asp Gly Glu Ala Thr Asn Ser Gly Leu

ES 2 656 971 T3

530

535

540

Arg His Cys Ala Tyr Arg Cys Tyr Thr Thr Trp Arg Phe Gly Ala Gln
545 550 555 560

Asp Val Ala Asp Phe Gly Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Arg Ile
565 570 575

Arg Ser Glu Phe Pro Arg Ser His Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Arg Cys
580 585 590

Pro Tyr

<210> 47

<211> 594

5 <212> PRT

<213> Receptor P2X7 de zarigüeya gris de cuatro ojos (*Monodelphis*)

<400> 47

ES 2 656 971 T3

Met Trp Pro Cys Cys Ser Trp Arg Asp Ile Cys Lys Tyr Glu Thr Thr
 1 5 10 15

Lys Val Ile Arg Val Glu Ser Met Thr Tyr Gly Thr Leu Arg Trp Ser
 20 25 30

Leu Cys Ala Ile Val Phe Phe Tyr Val Cys Val Gly Leu Leu Ser Asp
 35 40 45

Lys Leu Tyr Gln Arg Lys Glu Pro Leu Ile Ser Ser Val Gln Thr Lys
 50 55 60

Val Lys Gly Ile Ala Glu Val Lys Asn Gly Asn Ser Lys Thr Arg Val
 65 70 75 80

Leu Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Ile Pro Leu Gln Gly Asn Ser Phe Phe
 85 90 95

Val Met Thr Asn Phe Ile Ser Thr Glu Gly Gln Thr Gln Gly Leu Cys
 100 105 110

Pro Glu Tyr Pro Thr Arg Arg Thr Leu Cys Ser Thr Asp Gln Gly Cys
 115 120 125

Lys Lys Gly Lys Lys Asp Pro Leu Ser Lys Gly Ile Gln Thr Gly Lys
 130 135 140

Cys Val Leu Tyr Ser Thr Thr Gln Lys Thr Cys Glu Val Ser Ala Trp

Ile Arg Lys Val Asp Gln Leu Leu Leu Gly Lys Ser Leu Gln Glu Val
 405 410 415

Ala Gly Gln Glu Val Pro Arg Pro Arg Arg Asn Phe Thr Asp Leu Ala
 420 425 430

Lys Leu Ser Pro Pro Pro Gln Pro Gly Met Asp Pro Ser Pro Ala Gly
 435 440 445

Pro Glu Glu Met Gln Leu Leu Lys Asp Arg Pro Ser Pro Pro Ser Gln
 450 455 460

Gly Lys Leu Lys Trp Cys Cys Cys Gly His Cys Arg Pro Ser Gln Leu
 465 470 475 480

Pro Glu Gly Thr Arg Cys Leu Glu Glu Leu Cys Cys Arg Arg Lys Gly
 485 490 495

Gly Pro Cys Ile Thr Thr Ser Ala Leu Phe Glu Glu Leu Val Leu Ser
 500 505 510

Arg Ala Thr Leu Arg Phe Ile Leu Leu Tyr Gln Glu Pro Leu Leu Glu
 515 520 525

Met Asp Ala Ala Thr Leu Asn Asn Arg Leu Arg Arg Cys Ala Tyr Glu
 530 535 540

Arg Tyr Ile Asp Trp Arg Phe Gly Ser Glu Asp Met Ala Gly Phe Ala
 545 550 555 560

Ile Leu Pro Ser Cys Cys Arg Trp Met Ile Arg Asp His Phe Pro Lys
 565 570 575

Gln Asp Gly Lys Tyr Thr Gly Phe Lys Ser Pro Ser Pro Tyr Thr Phe
 580 585 590

Leu Glu

- <210> 48
- <211> 576
- 5 <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de dorada (*Sparus aurata*)
- <400> 48

Met Pro Cys Cys Gly Leu Arg Gly Leu Arg Gln Tyr Glu Thr Asn Lys
 1 5 10 15

ES 2 656 971 T3

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

ES 2 656 971 T3

Glu Ser Asn Arg Thr Leu Tyr Pro Gly Leu Asn Phe Arg Tyr Ala Lys
 275 280 285

Tyr Asn Thr Val Asn Gly Val Glu Glu Arg Thr Leu Tyr Lys Ala Phe
 290 295 300

Gly Ile Arg Phe Asp Val Met Val Phe Gly Gln Ala Gly Lys Phe Ser
 305 310 315 320

Phe Ile Gln Leu Ile Ile Tyr Ile Gly Ser Thr Leu Ser Tyr Tyr Ala
 325 330 335

Leu Thr Thr Met Leu Ile Asp Trp Leu Ile Gly Thr Ser Cys Tyr Ser
 340 345 350

Val Glu Val Gly Gln Asn Tyr Ser Glu Lys Lys Val Glu Ala Val Gln
 355 360 365

Asp Lys Gln Lys Cys Ile Leu Cys Val Ser Tyr Ile Asp Glu Asn Asn
 370 375 380

Ile Arg Leu Val Lys Arg Ser Gln Lys Lys Ser Leu Gln Asp Val Lys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Val Gln Pro Arg Lys Glu Asp Thr Gly His Leu Arg Ala
 405 410 415

Val Leu Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Gly Ala Asn His Asp Ala Gln
 420 425 430

Pro Pro His Glu His Lys Pro Asp Pro Lys Gln Lys Pro Cys Arg Pro
 435 440 445

Ala Trp Cys Lys Cys Asp His Cys Thr Pro Ser Ser Val Pro Gln Glu
 450 455 460

Glu Leu Cys Cys Arg Gln Ser Ala Gly Pro Cys Ile Thr Ser Ser Pro
 465 470 475 480

Leu Phe Gly Gln Leu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Glu Ala Val Leu
 485 490 495

Leu Tyr Arg Asp Pro Leu Ser Ser Leu Ala Asp Arg Gly Gln Ala Ala
 500 505 510

Ser Leu Arg His Cys Ala Tyr Arg Gln Tyr Ile Ser Trp Arg Phe Gly
 515 520 525

ES 2 656 971 T3

Val Pro Pro Asn Asp Thr His Pro Val Ile Pro Ser Cys Cys Val Trp
530 535 540

Arg Val Arg Glu Glu Tyr Pro Ser Pro Asp Gly Gln Tyr Ser Gly Phe
545 550 555 560

Arg Pro Val Arg Ile Val Ser Met Gln Ala Cys Thr Asn Gly Glu Leu
565 570 575

- <210> 49
- <211> 596
- <212> PRT
- <213> Receptor P2X7 de pez cebra (*Danio rerio*)
- <400> 49

ES 2 656 971 T3

Met Pro Cys Val Leu Leu Asn Leu Cys Glu Tyr Asp Thr Gln Lys Leu
 1 5 10 15

Val Lys Ile Lys Ser Val Lys Leu Gly Ser Leu Lys Trp Thr Leu Asn
 20 25 30

Gly Val Ile Leu Met Phe Ile Cys Ile Met Met Leu Trp Asn Lys Glu
 35 40 45

Tyr Gln Glu Tyr Asp Phe Val Val Ser Ser Val Thr Thr Lys Val Lys
 50 55 60

Gly Val Ala Lys Ile Thr Leu Pro Glu Val Gly Asp Val Val Trp Asp
 65 70 75 80

Val Val Asp Tyr Ser Gly Pro Ser Gln Gly Lys Asn Ser Phe Phe Val
 85 90 95

Ala Thr Asn Ala Ile Val Thr Lys Asn Gln Lys Gln Gly Asn Cys Ala
 100 105 110

Glu Ile Leu Pro Asn Gly Lys Leu Cys Arg Thr Asp Lys Asp Cys Glu
 115 120 125

Lys Gly Phe Ser Asp Gln His Ser His Gly Val Gln Thr Gly Ala Cys
 130 135 140

Val Lys Leu Glu Ile Leu Lys Lys Thr Cys Glu Val Thr Ala Trp Cys
 145 150 155 160

Pro Ile Glu Asn Lys Lys Asn Pro Arg Pro Ala Leu Leu Ala Ala Ala
 165 170 175

ES 2 656 971 T3

Glu Asn Phe Thr Val Met Ile Lys Asn Asn Ile Arg Phe Pro Ala Phe
 180 185 190

Asn Tyr Ile Arg Arg Asn Ile Leu Ser Glu Met Lys Asp Thr Asp Phe
 195 200 205

Lys Gly Cys Ile Tyr His Arg Tyr Lys Asn Pro Tyr Cys Pro Ile Phe
 210 215 220

Arg Leu Gly Asp Ile Val Ala Glu Ala Lys Glu Lys Phe Ser Glu Met
 225 230 235 240

Ala Val Glu Gly Gly Val Ile Gly Ile Gln Ile Asn Trp Asp Cys Asp
 245 250 255

Leu Asn Arg Phe Phe His Ser Cys Leu Pro Lys Tyr Ser Phe Arg Arg
 260 265 270

Leu Asp Glu Lys Glu Ser Asn Arg Thr Leu Tyr Pro Gly Leu Asn Phe
 275 280 285

Arg Phe Ala Arg Tyr Ser Thr Val Asn Gly Val Glu Gln Arg Thr Leu
 290 295 300

Phe Lys Met Tyr Gly Ile Arg Phe Asp Val Met Val Phe Gly Lys Ala
 305 310 315 320

Gly Lys Phe Ser Ile Ile Gln Leu Ile Ile Tyr Ile Gly Ser Thr Leu
 325 330 335

Ser Tyr Tyr Ala Ile Thr Thr Ile Phe Leu Asp Trp Leu Ile Gly Thr
 340 345 350

Gly Cys Tyr Ser Lys Glu Ala Lys Gln Asn Tyr Thr Glu Arg Lys Phe
 355 360 365

Glu Ala Val Gln Asp Arg Glu Glu Cys Phe Leu Cys Val Ser Phe Val
 370 375 380

Asp Glu Asp Asn Leu Arg Val Val Lys Lys Ser Arg Lys Lys Arg Leu
 385 390 395 400

Gln Glu Thr Lys Pro Leu Ser Leu His Gln Arg Lys Asn Glu Leu Ala
 405 410 415

Ser Met Lys Thr Leu Leu Ser Val Leu Gln Cys Gly Gln Ser Arg Ser

ES 2 656 971 T3

			420					425					430			
Glu	Pro	Val	Gln	Asn	Gly	Gln	Ser	Gly	Gly	Leu	Ile	Val	Asp	Glu	Asn	
		435					440					445				
Leu	Ser	Ser	Arg	His	Asn	Gly	Arg	Gln	Asn	Pro	Asp	Thr	Pro	Leu	Leu	
	450					455					460					
Glu	Thr	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Pro	Thr	Trp	Cys	Gln	Cys	Gly	Ser	Cys	
465					470					475					480	
Arg	Pro	Ala	Glu	Thr	Leu	Gln	Glu	Gln	Leu	Cys	Cys	Arg	Leu	Lys	Lys	
				485					490						495	
Gly	Arg	Cys	Ile	Thr	Ser	Ser	Pro	Ile	Phe	Ser	Ser	Leu	Ile	Val	Ser	
			500					505					510			
Arg	Ser	Val	Leu	Glu	Asn	Ala	Leu	Phe	Phe	Val	Asp	Pro	Leu	Ala	Glu	
		515					520					525				
Leu	His	Glu	Glu	Ser	Gln	Leu	Arg	His	Gly	Ala	Tyr	Ala	Gln	Phe	Ile	
	530					535					540					
Arg	Trp	Arg	Phe	Gly	Asp	Ser	Thr	Pro	Arg	Asp	Ala	Leu	Pro	Val	Ile	
545					550					555					560	
Pro	Ser	Cys	Cys	Ile	Trp	Arg	Ile	Arg	Ala	Glu	Tyr	Pro	Ser	Pro	Asp	
				565					570						575	
Gly	Thr	Tyr	Arg	Gly	Leu	Arg	Ser	Phe	Gln	Val	Ile	Thr	Ser	Gln	Thr	
			580					585					590			
Glu	Val	Asn	Arg													
		595														

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo entero o un fragmento del mismo que incluye un dominio variable que se une a un receptor P2X7 no funcional que se expresa en un animal de compañía, para su uso en la minimización de la progresión de un
5 cáncer en el animal de compañía, en el que el animal de compañía es un perro.
2. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo trata el cáncer en el perro.
- 10 3. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el anticuerpo o fragmento no se une a receptores P2X7 funcionales.
4. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo se obtiene a partir de antisuero policlonal.
- 15 5. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo se genera frente a un antígeno que es xenogénico para el sistema inmunitario en el que se genera.
- 20 6. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el antígeno es xenogénico para el perro.
7. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo es xenogénico para el perro.
- 25 8. Un anticuerpo entero para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo entero se forma en el perro proporcionando un inmunógeno en el perro en forma de un receptor P2X7 no funcional o un fragmento de un receptor P2X7 no funcional que es capaz de inducir en el perro una respuesta inmunitaria frente a un receptor P2X7 no funcional.
- 30 9. Un anticuerpo entero para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el perro ha recibido un sitio de unión a antígeno no propio para el tratamiento del cáncer, en el que el sitio de unión a antígeno no propio que recibe el perro para el tratamiento del cáncer no se une a un receptor P2X7 no funcional o fragmento del mismo.
- 35 10. El anticuerpo entero para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el perro no tiene sitios de unión a antígeno no propios detectables en circulación.
11. El anticuerpo entero para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el perro no tiene un cáncer detectable.
- 40 12. El anticuerpo entero para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el perro ha desarrollado una respuesta inmunitaria frente a un sitio de unión a antígeno no propio.
13. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cáncer es uno de hemangiosarcoma, mesotelioma metastásico, osteosarcoma, linfoma, mastocitoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma mamario, melanoma, fibrosarcoma o sarcoma de tejidos blandos.
- 45 14. El anticuerpo entero o fragmento para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sitio de unión a antígeno del anticuerpo o fragmento se une al epítipo E200 del receptor P2X₇ canino.
- 50

Figura 1 (SEQ ID NO: 1)

1 MPACCSQSDV FQYETNKVTR IQSMNYGTIK WFFHVIIFSY VCFALVSDKL
 YQRKEPVISS

 61 VHTKVKGIAE VKKEIVENGV KKLVHSVFDT ADYTFPLQGN SFFVMTNFLK
 TEGQEQLCP

 121 EYPTRRTLCS SDRGCKKGWM DPQSKGIQTG RCVVHEGNQK TCEVSAWCPI
 EAVEEAPRPA

 181 LLNSAENFTV LIKNNIDFPG HNYTTRNILP GLNITCTFK TQNPQCPIFR
 LGDIFRETGD

 241 NFSDVAIQGG IMGIEIYWDC NLDRWFHHCN PKYSFRRLDD KTTNVSLYPG
 YNFRYAKYYK

 301 ENNVEKRTLI KVFGRFDIL VFGTGGKFDI IQLVVYIGST LSYFGLAAVF
 IDFLIDTYSS

 361 NCCRSHIYPW CKCCQPCVVN EYYRKKCES IVEPKPTLKY VSFVDESHIR
 MVNQQLGRS

 421 LQDVKGQEVN RPAMDFTDLS RLPLALHDTP PIPGQPEEQ LLRKEATPRS
 RDSPVWCQCG

 481 SCLPSQLPES HRCLEELCCR KKPGACITTS ELFRKLVLSR HVLQFLLLYQ
 EPLLALDVDS

 541 TNSRLRHCAI RYATWRFGS QDMADFAILP SCCRWRIRKE FPKSEGQYSG
 FKSPY

Figura 2 cont.

Rana africana de uñas	ISSVHTKVKGFADAHS-----RIWDTAEYTVPSPGGDSFFVITNIVKTEGOMQ 103
Rana occidental de uñas	ISSVHTKVKGIADAYS-----RIWDTAEYTVPSPGGDSFFVVTNIVKTEGQRQ 103
Pollo	TSSVRVTLKGVAVHD-----RIWDAEYTIPTQTRDSFFVMTNIIIRTEGCIQ 104
Rata	ISSVHTKVKGVAEVTENVTGGVTKLVHGIFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKSEGQEQ 113
	ISSVHTKVKGVAEVTENVTGGVTKLVHGIFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKSEGQEQ 116
	ISSVHTKVKGVAEVTENVTGGVTKLVHGIFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKSEGQEQ 116
Ratón	ISSVHTKVKGIAEVTENVTGGVTKLGHSLFDYADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKSEGQEQ 118
Chimpancé	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGVKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Macaco	ISSVHTKVKGTAEVEKKEIIVENGVKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Titi común	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGVKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Panda	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Caballo	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Vacuno	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Conejo	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Cobaya	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Zarigüeya	ISSVHTKVKGIAEVEKKEIIVENGKLVHVSFDTADYTLPLQ-GNSFFVMTNVLKTEGQEQ 116
Dorada	VSSVHTKVKGVAQT-----LGDVYVDDVVDYSGPSHDKNSFFVVTNIVKTEGQEQ 109
Pez cebra	VSSVHTKVKGVAKITL-----PEVGDVYVDDVVDYSGPSHDKNSFFVVTNIVKTEGQEQ 108

Figura 2 cont.


Rana africana de uñas	SNCSELPQKTTICSRDDICKKGLADPQNSGIQTGRGINFNNTLKTCEVSAWCPVES-QTT	162
Rana occidental de uñas	SNCPELPRQKTTICSRDDVCKKGLADPQNSGIQTGRGINFNSTLKTCEVSAWCPVES-QTT	162
Pollo	KTCPEYPTAKAICSSDKSCKAGIVDVHSNGVQTGKCVHNIHTKCEIKAWCPVQGEER	164
Rata	KLCPEYPSRGKQCHSDQGLKGMWDPQSKGIQTGRCI PYDOKRKTCEIFAWCPAEEGKEA	173
		
Ratón	TLCPEYPRRGAQCSSDRRCKKGMWDPQSKGIQTGRCPVYDKTRKTCEVSAWCPTEEEKEA	178
Chimpancé	RLCPEYPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYEGNQKTCEVSAWCPVEAVEA	176
Macaco	RLCPEYPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYEGNRKTCEVSAWCPVEAVEA	176
Titi común	QLCPEYPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYKGNKTCEVSAWCPVEAVEA	176
Panda	GLCPDFPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYKERLKTCEVSAWCPVEAVEA	176
Caballo	GLCPEYPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYKGNKTCEVSAWCPVEAVEA	176
Vacunc	RLCPEYPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYKGNKTCEVSAWCPVEAVEA	176
Conejo	GLCPEYPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYSGTTKTCEVAWCPVEAVEA	175
Cobaya	GLCPEYPTRRITLCSDDRGCKKGMWDPQSKGIQTGRCVVYSGTTKTCEVAWCPVEAVEA	169
Zariñueya	GKCEVLRIGRLCRTDKDCGRGAWDQSHGIGTGSVCVISDVSKKTCEVSAWCPVEAVEA	165
Dorada	GKCEVLRIGRLCRTDKDCGRGAWDQSHGIGTGSVCVISDVSKKTCEVSAWCPVEAVEA	165
Pez cebra	GNCAEILPENGKLCRTDKDCGRGAWDQSHGIGTGSVCVISDVSKKTCEVSAWCPVEAVEA	168

Figura 2 cont.


Rana africana de uñas	PVPAVLESAENFTVLIKNNIHFAAFNFKKNILPNYN---	VSCIYDRVKAPLCPFRLG	218
Rana occidental de uñas	PVPAVLESAENFTVLIKNNIHFAAFNFKKNILPKYN---	VSCIYDRVKAPLCPFRLG	218
Pollo	PVPAVLRSSSEDFTFIKNNIHFFTFNYTVQNISPKLN---	TSCKFNKVTAPLCPFRLG	220
Rata	PRPALLRSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTRNILPGMN---	ISCTFHKTWNPOCPIFRLG	229
			
Ratón	PRPALLRSAENFTVLIKNNIHFPGHNYTRNILPTMN---	GSCTFHKTWDPOCSI FRLG	234
Chimpancé	PRPALLNSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTRNILPGLN---	ITCTFHKTQNPQCPFRLG	232
Macaco	PRPALLNSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTRNILPGLN---	ITCTFHKTQNPQCPFRLG	232
Titi común	PRPALLNSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTRNILPGLN---	ITCTFHKTQNPQCPFRLG	232
Panda	PRPALLNSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTRNILPGVN---	ITCTFHKTQNPQCPFRLG	232
Caballo	PRPALLNSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTRNIFLPGLN---	ITCTFHKTQNPQCPFRLG	232
Vacuno	PRPALLGSAENFTVLIKNNIDFPGHNYTRNIPGLN---	TTCTFHKTQNPQCPFRLG	232
Conejo	PRPALLSSAENFTVLIKNNVFPGHNYTRNIPGLN---	ISCTFHKTQNPQCPFRLG	231
Cobaya	PRPALLISAANFTVLIKNNIDFPGHNYTRNIPGLN---	ITCMFHRTHNPQCPFRLG	225
Zarigüeya	PRPALLAAAEDFTVLIKNNIRPAENFIRRNILPTMNGAYLSSC---	QRVNDSLCPFRLG	223
Dorada	-RPALLAAAENFTVMIKNNIRPAENFIRRNILSEMKDTDFKGCYHRVKNPYCPFRLG		227

Figura 2 cont.


Rana africana de uñas	NFRFARYYKNAHGTE	TRTLIKAYGIRFEDIQVYGGQFNLELALFIGSCLSYFGCASFA	337
Rana occidental de uñas	NFRFARYYKTS	DGKETRRLIKAYGIRFEDIQVYMGGKFNLELALFIGSCLSYFGCASLA	337
Pollo	SIRFARHYKLPD	GTEQRTELFKAYGIRFDVLVFGMGQFKLHLELFTFIGSTIAYFGLAVTI	337
Rata	NFRYAKYYKE-	NGMEKRTLKAFGVRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVC	347
			
Ratón	NFRYAKYYKE-	NNVEKRTLKAFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVC	352
Chimpancé	NFRYAKYYKE-	NNVEKRTLKAVFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVF	350
Macaco	NFRYAKYYKE-	NNVEKRTLKAVFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVF	350
Titi común	NFRYAKYYKE-	NNVEKRTLKAVFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVF	350
Panda	NFRYAKYYKE-	NNVEKRTLKAVFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVF	350
Caballo	NFRYAKYYKE-	NNTEKRTLKAYGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVF	350
Vacuno	NFRYAKYYKE-	NNVEKRTLKAVFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVC	350
Conejo	NFRYAKYYRE-	NNVEKRTLKAVFGIRFDILVFGTGGKFDIIQLVVIIGSTLSYFGLATVF	349
Cobaya	NFRFARYYKE-	GNVEKRDLIKAFGIRFDILVFGTGGKFDIIMVVIIGSTLSYFGLATVF	343
Zariñueya	NFRYAKYNTV-	NGVEERTLKAFGIRFDVWVFGQAGKFSFIQLIIYIGSTLSYVALTTML	341
Dorada	NFRFARYSTV-	NGVEQRTELFKMYGIRFDVWVFGKAGKFSIIQLIIYIGSTLSYVAITTF	345
Pez cebra	..*:*:	. * * * * :*:*:*:	..*:*:

Figura 2 cont.


Rana africana de uñas	IDFIIGRYN-----SCCNAKSVLKYDDRRKYETIPGPSVS--LAHLKAHLKF	383
Rana occidental de uñas	IDFIIGLYK-----PCCNAKSVLKYDDRRKYEKVPGPTVAQVKYCHFLSQLKF	386
Pollo	IEMCFHLYN-----CSSCKIQVCENVIRKKYETVIMP-----EQVIL	375
Rata	IDLIINTYASTCCRSRVYPSCKCCEPCAVNEYRKKCEPIVEP-----KPTLKY	397
		
Ratón	IDLLINTYSSAFRCRSGVYPYCKCCEPCTVNEYRKKCESIMEP-----KPTLKY	402
Chimpancé	IDFLIDTYSSNCCRSHIYPWCKCCQPCVWNEYRKKCESIVEP-----KPTLKY	400
Macaco	IDFLINTYSSNYCRSHIYPWCKCCQPCVWNEYRKKCESIVEP-----KPTLKY	400
Titi común	IDFLINTYSSNCCRSHIYPWCKCCQPCVWNEYRKKCESIVEP-----KPTLKY	400
Panda	IDLIINTYSSKCCRSRIYPCFKCCEYCAVNEYRKKCEPIAEP-----KPTLKY	400
Caballo	IDFLINTYSSKFCRSSIYPCCKYCEPCSVNEYRKKCESIVEP-----KPTLKY	400
Vacuno	IDMLINTYSSKYCRSHIYPWCKCCQPCAVNEYRKKYESIVEP-----TRTLKY	400
Conejo	IDFLINTYSSNCCRSHIYPRCTCCEPCAANEYHRKKYESLVEP-----RRTLKY	400
Cobaya	IDFLINTYSSALCRSHVWPCKCCKPCAANEYRKKCOATVEP-----KPTLKY	399
Zarigüeya	IDFLIDTYSSITCCRTHVYPCCKACEPCGVNEYRKKCEIIEEP-----KPTLKY	393
Dorada	IDWLI-----GTSCYSVEVGQNYSEKKVEAVQDK-----QKCILC	376
Pez cebra	LDWLI-----GIGCYSKEAKQNYTERKFEAVQDR-----EECFIC	380
::	::	::

Figura 2 cont.

Rana africana de uñas	VSFVDEKEDILMVDQKLG-SLQLASGPIQIRER--FADTKAKCKDCHKQD-----	430
Rana occidental de uñas	VSFVDEKEDILMVDINSRG-SLQFASGQHIQIRER--FEYTEAKCKDCHKKN-----	433
Pollo	VSYVDKPHITLIKMPLRT-SLQNAEGSIFEDHP--VKSYPDPTCCSHKSNEK-----	424
Rata	VSFVDEPHIMVDQQLLGGKSLQDVKGQEVPRPOTDLELSRSLSLH-HSPP-----	448
	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPOTDLELSRSLSLH-HSPP-----	448
	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPOTDLELSRSLSLH-HSPP-----	448
	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPOTDLELSRSLSLH-HSPP-----	448
Ratón	VSFVDEPHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPQMDFDLSRSLSLH-DSPP-----	453
Chimpancé	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DTTP-----	451
Macaco	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	451
Titi común	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	451
Panda	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	451
Caballo	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	451
Vacuno	VSFVDESHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	451
Conejo	VSFVDEPHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	451
Cobaya	VSFVDEPHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	451
Zarigüeya	VSFVDEPHIRMVNQQLLGKSLQDVKGQEVPRPAMDFTDLSRSLSLH-DPPP-----	450
Dorada	VSYIDENNIRLVKR-SQKSLQDVKAASVQPRKEDTGHRAVLSLQSG-----	445
Pez cebra	VSFVDEDNLRVVKK-SRKRRLQETKPLSLHQRKNELASMKTLLSVLQCGQSRSEFPVQNGQ	439

***: : : : : *

Figura 2 cont.

Rana africana de uñas	-----ENEMR-LIKGRS-----	AMLPPAWCKNKCINTTHLE-----	EQLCCRL 468
Rana occidental de uñas	-----QTEMR-LIKGSS-----	TTLPPAWCKNKCIDVTQPE-----	EQLCCRL 471
Pollo	-----HGAQAQSELRLPTOSS-----	STNCPKWCRCRQVAQKH-----	EQLCCRK 467
Rata	-----IPGQPEMQLLIQIAVP-----	RSRDSFDMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 498	
	IPGQPEMQLLIQIAVP-----	RSRDSFDMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
	IPGQPEMQLLIQIAVP-----	RSRDSFDMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 502	
	IPGQPEMQLLIQIAVP-----	RSRDSFDMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 503	
Ratón	-----TPGQSEIQLLHBEVAP-----	KSGDSFVMCQCNCNCLPSRLEPQRRALEELCCRR 503	
Chimpancé	-----IPGQPEEIQLLRKEATP-----	RSRDSFVMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
Macaco	-----IPGQPGEMQPLREATP-----	RSRDSFVMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
Titi común	-----TPGQPEMQLLREETIP-----	RPRDSFVMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
Panda	-----IPGQPEEMQLFSEEVTP-----	RSSNSFDMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
Caballo	-----TPGQPEIQLLSEEVHL-----	RHKDSFVMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
Vacuno	-----TPGQAEEMQPLSEGETA-----	KSRDCPDWCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
Conejo	-----APTQLEEMQPLRRPDTS-----	RSRDCPDWCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 501	
Cobaya	-----SPAGPEEMQLLKDRFSP-----	ASGDSFVMCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 500	
Zariquieya	-----VGANHDAQPPHEKPDPP-----	PSQGLKWCCCGHCRCRPSQLENNRRALEELCCRR 495	
Dorada	-----KQKPCRPAWCKCDHCTPSVPP-----	EELCCRQ 470	
Pez cebra	SGGLIVDENLSSRHNGRQPDTPLETTQSSSPTWCQCNCNCLPSQLENNRRALEELCCRR 494		

::*:*

** * * *

Figura 2 cont.

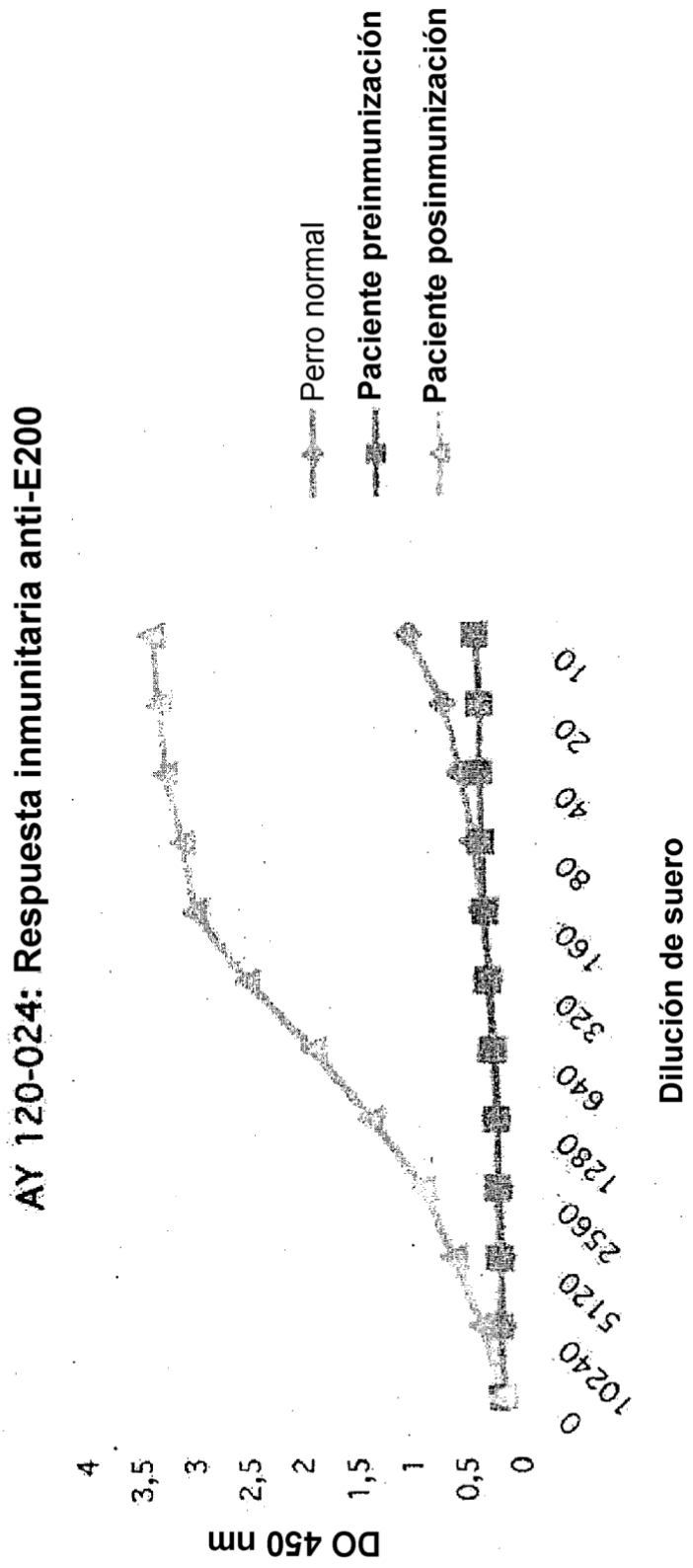
Rana africana de uñas	EEGECITDTKMFNSLVLNRESLEYAFQYDNPLS--KTPISKEHLRYAKQKQYVWRFGCR	526
Rana occidental de uñas	GOGQCITDTEMFKYLVLNKEALEYAFQYDNPLS--KTPES-EDLKYAKQKQYIHWRFGCR	528
Pollo	KEGQCITTTYWFAQLVLSRDTLNKALLYEDPFLDLTGHSNSQLRRIAYKQYIHWRFGS-526	526
Rata	KPGQCITTSELFSKIVLSREALQLLLLYQEPLLALEGEAINSKLRHCAYRSYATWRFVS-557	557
	KPGACITTSSELPFRKLVLSRHHVILQFLLLYQEPPLALDVGNS--SRLRHCAYRCYATWRFVS-560	
	KPGACITTSSELPFRKLVLSRHHVILQFLLLYQEPPLALDVGNS--SRLRHCAYRCYATWRFVS-560	
Ratón	KPGRCITTSKLEHKLVLSDTLQLLLLYQDPPLLVGEEATNSRLRHRAYRCYATWRFVS-562	562
Chimpancé	KPGACITTSSELPFRKLVLSRHHVILQFLLLYQEPPLALDVGNSRLRHCAYRCYATWRFVS-560	560
Macaco	KPGACITTSSELPFRKLVLSRHHVILQFLLLYQEPPLALDVGNSRLRHCAYRCYATWRFVS-560	560
Titi común	KPGACITTSSELPFRKLVLSRHHVILQFLLLYQDPPLALDVGNSQLRHCAYRCYATWRFVS-560	560
Panda	KAGACITTSSELPFRKLVLSRHHVILQFLLLYQEPPLLVLDGNS--SRLRHCAYRCYATWRFVS-559	559
Caballo	KMGACITTSSELPFRKLVLSRHHVILQFLLLYQEPPLLVLDGNS--SRLRHCAYRCYATWRFVS-560	560
Vacuno	KPGACITTSSELPFRDLVLSRRALQFLLLYQEPPLLVLDADANSRLRHCAYRSYATWRFVS-560	560
Conejo	KPGACVITTSQFGLVLSKPTLQFLLLYQEPPLALDAEATTSQLRHCAYRCYATWRFVS-560	560
Cobaya	GGPCITTSSELPFDLVLSRPAALQFLLLYQEPPLLVLDGATNSGLRHCAYRCYATWRFVS-559	559
Zariquieya	KGGPCITTSALFEELVLSRATLRFLLLYQEPPLLEMDAATLNRLRRCAYERYIDWRFVS-554	554
Dorada	SAGPCITSSPLFGQLVLSHSLLEAVLLYRDPLSSLDADRQAASLRHCAYRCYATWRFVS-V 529	529
Pez cebra	KKGRGITSSPIFSSLLIVSRVLENALFFVDPLAELHE---ESQLRHGAYAQFIRWRFVGS 551	551

Figura 2 cont.

Rana africana de uñas	KYMLNFAVIPNCCCKTAIETCNLQTEGP-----	553
Rana occidental de uñas	RYMLDFAVIPSCCKNAIETCNLQTQHPGALYLPPTHGMC-----	568
Pollo	FELEDRAIIPSCCRRLIRSTYPKENGNYTGFNLE-----	560
Rata	QDMADFAILPSCCRWKIRKEFPKTOGOYSGFKYPY-----	592
	QDMADFAILPSCCRWRIRKEFPKTEGQYSGFKSPY-----	595
	QDLADFAILPSCCRWRIRKEFPKTEGQYSGFKSPY-----	595
Ratón	QDMADFAILPSCCRWRIRKEFPKTEGQYSGFKYPY-----	597
Chimpancé	QDMADFAILPSCCRWRIRKEFPKSEGQYSGFKSPY-----	595
Macaco	QDMADFAILPSCCRWRIRKEFPKSEGQYSGFKSPY-----	595
Tití común	QDMADFAILPSCCRWRIRREFPKSQGQYSGFKSPY-----	595
Panda	PDLADFAILPSCCRWRIRREFPKSEGQYTGQSPY-----	594
Caballo	QDLADFAILPSCCRWRIRREFPKSEGQYGGFKSPY-----	595
Vacuno	QDLADFAILPSCCRWRIRREFPKSEGQYSGFKSPY-----	595
Conejo	QDLADFAILPSCCRWRIRKEFPKSEGQYSGFKSPY-----	595
Cobaya	ODVADFGILPSCCRWRIRSEFPKSHGOYSGFRCPY-----	594
Zarigüeya	EDMAGFAILPSCCRWMIRDHFPKQDGKYGFKSPSPYTFLE-----	595
Dorada	PPNDTHVIPSCCVWRVREEYPSPDGQYSGFRPVRIVSMQACTNGEL	576
Pez cebra	TPRDALPVIPSCCIWRIRAEYPSPDGTYRGLRSFQVITSQTEVNR--	596

::*.*.* :

Figura 3



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2003020762 A [0013]
- WO 2002057306 A [0013] [0156] [0157]
- WO 2010000041 A [0013] [0156] [0157]
- WO 2011075789 A [0013]
- AU 2002000061 W [0091]
- AU 2002001204 W [0091]
- AU 2007001540 W [0091]
- AU 2007001541 W [0091]
- AU 2008001364 W [0091]
- AU 2008001365 W [0091]
- AU 2009000869 W [0091]
- AU 2010001070 W [0091]
- WO 2009033233 A [0156] [0157]
- US 5500161 A [0177]
- AU 2010904080 [0207]
- AU 2011902626 [0207]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1980 [0105]
- ALLISON. *Dev. Biol. Stand.*, 1998, vol. 92, 3-11 [0177]
- UNKELESS *et al.* *Annu. Rev. Immunol.*, 1998, vol. 6, 251-281 [0177]
- PHILLIPS *et al.* *Vaccine*, 1992, vol. 10, 151-158 [0177]
- BAYLOR *et al.* *Vaccine*, 2002, vol. 20, S18 [0177]
- RIBI *et al.* *Immunology and Immunopharmacology of bacterial endotoxins*. Plenum Publ. Corp, 1986, 407 [0177]
- GHOCHIKYAN *et al.* *Vaccine*, 2006, vol. 24, 2275 [0177]
- COOPER *et al.* *Vaccine*, 2004, vol. 22, 3136 [0177]
- PAYNE *et al.* *Vaccine*, 1998, vol. 16, 92 [0177]
- CAO *et al.* *Vaccine*, 1992, vol. 10, 238 [0177]
- KATZ *et al.* *Vaccine*, 2000, vol. 18, 2177 [0177]
- MBWUIKE *et al.* *Vaccine*, 1990, vol. 8, 347 [0177]
- KREUTER *et al.* *J. Pharm. ScL*, 1981, vol. 70, 367 [0177]