

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 409**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/18** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 15160538 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2977385**

54 Título: **Anticuerpos humanizados específicos de la forma protofibrilar del péptido beta-amiloide**

30 Prioridad:

**12.05.2009 FR 0953133**

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

**19.04.2018**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BAURIN, NICOLAS;  
BLANCHE, FRANCIS;  
CAMERON, BÉATRICE;  
DUCHESNE, MARC;  
MIKOL, VINCENT;  
NAIMI, SOUAD;  
PRADIER, LAURENT y  
SHI, YI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 664 409 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Anticuerpos humanizados específicos de la forma protofibrilar del péptido beta-amiloide

5 La presente invención tiene por objeto unos anticuerpos humanizados específicos de la forma protofibrilar del péptido  $\beta$ -amiloide. La presente invención tiene también por objeto la utilización terapéutica, diagnóstica y/o preventiva de estos anticuerpos, en particular asociada a la activación y a la progresión de trastornos neurodegenerativos y/o a las enfermedades relacionadas con el depósito de placas amiloides, y en particular de la enfermedad de Alzheimer.

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta una amplia proporción de la población de edad avanzada. Esta enfermedad está caracterizada en el plano clínico por una pérdida de la memoria y un deterioro de las funciones cognitivas, en el plano neuropatológico por la presencia en el cerebro de depósitos neurofibrilares intracelulares y de depósitos extracelulares del péptido  $\beta$ -amiloide (A- $\beta$ ) que forman las placas amiloides. (Yanker *et al.* Nature Med. Vol. 2 N° 8 (1996)). A estas señales se añaden un número importante de otros cambios anormales que incluyen una alteración de los sistemas inmunitarios e inflamatorios, así como una alteración de la función mitocondrial que puede conducir a un aumento del estrés oxidativo, una activación de los mecanismos de la apoptosis y finalmente una muerte celular.

20 Las placas amiloides están mayoritariamente compuestas de los péptidos A- $\beta$  a 40 o 42 restos que son generados durante el proceso proteolítico de la proteína precursora del péptido  $\beta$ -amiloide (APP). Los depósitos extracelulares de péptidos A- $\beta$  representan la característica precoz e invariable de todas las formas de AD, incluyendo las formas familiares (FAD). Las FAD aparecen de manera relativamente precoz (entre los 40 y 60 años) y se deben a mutaciones en el gen de APP en el 5% de los casos de FAD (> 20 familias) con seis mutaciones con errores de interpretación, simples o dobles; en el gen de la presenilina 1 (PS 1) en el 50 al 70% de los casos de FAD (> a 200 familias) con más de 80 mutaciones diferentes identificadas hasta ahora; y en el gen de la presenilina 2 (PS 2) en menos casos de FAD, con 2 mutaciones con error de interpretación descritas en 8 familias. Unas mutaciones en estos tres genes se demostraron como inductoras de cambios en la proteólisis de APP, que conducen a una sobreproducción de A- $\beta$  y a la aparición precoz de la patología y de los síntomas, que son similares a los de las formas esporádicas de AD.

30 La toxicidad neuronal de las placas amiloides podría residir en las fibrillas de peso molecular importante que se forman por agregación de péptidos A- $\beta$  solubles en formas fibrilares en primer lugar solubles (denominada también forma protofibrilar) que son después convertidas en formas insolubles incorporadas en las placas amiloides. En efecto, se ha demostrado *in vitro* que el péptido A- $\beta$  soluble se agregaba progresivamente en una forma fibrilar (es decir, que puede ser marcado por agentes tales como el rojo congo o la tioflavina S, que reconocen las estructuras terciarias en hojas beta de los péptidos/proteínas), de alto peso molecular (>200 kDa) pero todavía soluble. Como esta forma es soluble, es frecuentemente denominada forma protofibrilar, mientras que las fibrillas resultan de una agregación aún más importante que conduce a la pérdida de solubilidad. Las formas protofibrilares de transición son generalmente consideradas como los precursoras de las fibras amiloides y podrían ser responsables de la disfunción celular y de la pérdida neuronal en la enfermedad de Alzheimer y en otras enfermedades relacionadas con la agregación de proteínas.

45 Se ha demostrado que las placas amiloides seniles (es decir agregadas, que también se denominan placas maduras) están correlacionadas con el estatus cognitivo de los pacientes de Alzheimer, contrariamente a los depósitos difusos de péptido A- $\beta$  que también están ampliamente presentes en los pacientes no afectados. (Duyckaerts *et al.*, Neurobiol.Aging 1997;18: 33-42 y Jellinger *et al.* 1998; 54:77-95). Determinar en particular estas placas amiloides seniles permite por lo tanto tratar la patología de Alzheimer de manera más específica y eficaz.

50 Se probaron numerosos tratamientos a fin de prevenir la formación de los péptidos A- $\beta$ , como por ejemplo unos inhibidores del proceso proteolítico de APP.

Se probaron unas estrategias de inmunoterapia como la administración de anticuerpos anti-A- $\beta$  (para disminuir los depósitos amiloides) o la inmunización con unos antígenos de los péptidos A- $\beta$  (para promover una respuesta humoral) a fin de reducir el tamaño y la densidad de las placas.

55 Por ejemplo, se ha descrito (documento US 7 179 463) un método de tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer que consiste en administrar un anticuerpo dirigido contra un protofibrilla que presenta una mutación Artic en el interior de la región que codifica para el péptido A- $\beta$ . No se ha descrito realmente ningún ejemplo de anticuerpo. Además, no se ha realizado ninguna comparación de la afinidad de los anticuerpos para los péptidos en función del peso molecular de estos péptidos. Otras patentes (documentos US 6 761 888 y US 6 750 324) han evocado unos anticuerpos que reconocen diversos epítomos a lo largo de la secuencia en aminoácidos del péptido A- $\beta$ <sub>42</sub>. Se depositó una solicitud internacional (documento WO 2007/108756) que se refiere a unos anticuerpos específicos de las protofibrillas pero los anticuerpos descritos reconocen al mismo tiempo los péptidos A- $\beta$  de alto peso molecular y los oligómeros de peso medio. Además, no se menciona la afinidad de los anticuerpos para las placas maduras con

respecto a su afinidad para las placas difusas.

Schupf *et al.* /PNAS, 2008), vol. 105, nº 37, p. 14052-14057 describe la generación de un anticuerpo murino (13C3) por inmunización con la forma fibrilar de la proteína A $\beta$ 42. El anticuerpo 13C3 es específico de la forma protofibrilar del péptido A $\beta$ 42 y no reacciona con las fracciones de bajo peso molecular.

A pesar de la evolución actual de los conocimientos a propósito de la enfermedad de Alzheimer, existe todavía una necesidad para unas composiciones y unos métodos de tratamiento y/o de prevención de esta patología que limita al máximo los efectos secundarios. Unos anticuerpos tales como los descritos en la presente solicitud, humanizados y específicos de la forma protofibrilar de los péptidos A- $\beta$  tienen como objetivo resolver este problema. Permitiendo el reconocimiento de las placas amiloides seniles y no de las placas difusas, los anticuerpos objeto de la invención reconocen las placas patológicas de manera mucho más eficaz que unos anticuerpos que reconocen todas las formas de Abeta, que serán en gran parte fijados en los depósitos difusos o fijados sobre las formas solubles de péptido A- $\beta$  monomérico o de bajo peso molecular.

Además, el hecho de reconocer únicamente las formas protofibrilares de los péptidos A- $\beta$  y no las formas protofibrilares de otras proteínas no relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, evita unas uniones inútiles susceptibles de disminuir la concentración de anticuerpos eficaces sobre la enfermedad.

El anticuerpo murino que se ha humanizado llevará el nombre de anticuerpo 13C3 en toda la presente solicitud.

Las secuencias que pueden codificar para o constituir los anticuerpos humanizados descritos en la presente solicitud figuran en la tabla 2.

La presente invención se define mediante las reivindicaciones.

La presente solicitud describe un anticuerpo humanizado que se une específicamente a la forma protofibrilar del péptido A- $\beta$ , es decir un péptido de alto peso molecular.

En un modo más ventajoso, el anticuerpo se une al péptido A- $\beta$  que tiene un peso molecular superior a 200, 300, 400 o 500 kDa.

Se describe asimismo que el anticuerpo se une a los péptidos A- $\beta$  agregados en placas seniles y no a los depósitos difusos de péptidos A- $\beta$ .

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo descrito aquí se une específicamente a las formas protofibrilares del péptido A- $\beta$ , pero no a las demás proteínas de estructura amiloide (como por ejemplo las IAPP Islet Amyloid Polypeptide).

La presente solicitud describe también un anticuerpo humanizado que tiene unas funciones efectoras disminuidas, lo que permite una limitación de los efectos adversos, tales como la aparición de microhemorragias y edemas vasogénicos.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo no posee más que funciones efectoras.

En un modo de realización aún más ventajoso, el anticuerpo es una inmunoglobulina G 4 cuyo dominio Fc ha sufrido unas mutaciones que disminuyen la producción de semi-moléculas.

En un modo de realización aún más ventajoso, el anticuerpo es una inmunoglobulina G 4 cuyo dominio Fc ha sufrido unas mutaciones que disminuyen la actividad efectora.

La presente solicitud describe un anticuerpo humanizado que comprende al menos un CDR codificado por una secuencia nucleotídica que presenta una secuencia idéntica a una de las secuencias SEC ID NO: 9, 11, 13, 15, 17 y 19, o por unas secuencias que difieren respectivamente por 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de estas secuencias.

La presente solicitud describe también un anticuerpo humanizado que comprende al menos un CDR que presenta una secuencia idéntica a una de las secuencias SEC ID NO: 10, 12, 14, 16, 18 y 20.

En otro modo de realización, el anticuerpo descrito aquí comprende al menos un CDR cuya secuencia difiere de uno a dos aminoácidos con respecto a una de las secuencias SEC ID NO: 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 32, siempre que el anticuerpo conserve su especificidad de unión.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo comprende los CDR codificados por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 9, 11, 13, 15, 17 y 19, o por unas secuencias que difieren respectivamente por 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de estas secuencias. En otro modo de realización ventajoso, el anticuerpo comprende los CDR de las secuencias

SEC ID NO: 10, 12, 14, 16, 18 y 20.

5 El anticuerpo puede también comprender los CDR codificados por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 9, 11, 13, 31, 17 y 19, o por unas secuencias que difieren respectivamente por 1, 2, 3, 4, o 5 nucleótidos de estas secuencias.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo comprende los CDR de secuencia SEC ID NO: 10, 12, 14, 32, 18 y 20.

10 La presente solicitud describe el anticuerpo humanizado que comprende los CDR codificados por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 9, 11, 29, 31, 17 y 19, o por unas secuencias que difieren respectivamente por 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de estas secuencias.

15 Se describe también un anticuerpo humanizado que comprende los CDR de secuencia SEC ID NO: 10, 12, 30, 32, 18 y 20.

20 En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo descrito aquí comprende una parte variable de su cadena pesada (VH) codificada por una secuencia que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 5 o la secuencia SEC ID NO: 27.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo descrito aquí comprende una parte variable de su cadena pesada (VH) que comprende una secuencia que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 6 o la secuencia SEC ID NO: 28.

25 En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo descrito aquí comprende una parte variable de su cadena ligera (VL) codificada por una secuencia que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 7 o la secuencia SEC ID NO: 23.

30 En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo descrito aquí comprende una parte variable de su cadena ligera (VL) que comprende una secuencia que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 8 o la secuencia SEC ID NO: 24.

35 En un modo de realización aún más ventajoso, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una parte variable (VH) codificada por una de las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 5 o SEC ID NO: 27.

En un modo de realización aún más ventajoso, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una parte variable (VH) de secuencia polipeptídica SEC ID NO: 6 o SEC ID NO: 28.

40 En otro modo de realización, el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende una parte variable (VL) codificada por una de las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 7 o SEC ID NO: 23.

En un modo de realización, el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende una parte variable (VL) de secuencia polipeptídica SEC ID NO: 8 u SEC ID NO: 24.

45 En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 5 y 7.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo comprende las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 6 y 8.

50 En otro modo de realización, el anticuerpo comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 5 y 23.

En otro modo de realización, el anticuerpo comprende las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 6 y 24.

55 En otro modo de realización, el anticuerpo comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 27 y 23.

En otro modo de realización, el anticuerpo comprende las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 28 y 24.

60 La presente solicitud describe también un anticuerpo que comprende una cadena pesada codificada por una secuencia que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con una de las secuencias nucleotídicas SEC ID NO 1 y SEC ID NO 25.

65 La presente solicitud describe también un anticuerpo que comprende una cadena pesada que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia polipeptídica SEC ID NO 2 o con la secuencia polipeptídica SEC ID NO 26.

- 5 En un modo de realización ventajoso el anticuerpo descrito aquí comprende una cadena ligera codificada por una secuencia que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con una de las secuencias nucleotídicas SEC ID NO 3 y SEC ID NO 21.
- 10 En otro modo de realización el anticuerpo descrito aquí comprende una cadena ligera que comprende una secuencia que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con una de las secuencias polipeptídicas SEC ID NO 4 y SEC ID NO 22.
- 15 La presente solicitud describe un anticuerpo que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 1 y 3.
- La presente solicitud describe un anticuerpo cuya secuencia comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 2 y 4.
- 20 La presente solicitud describe un anticuerpo que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 1 y 21.
- La presente solicitud describe un anticuerpo cuya secuencia comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 2 y 22.
- 25 La presente solicitud describe un anticuerpo que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 25 y 21.
- La presente solicitud describe un anticuerpo cuya secuencia comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 26 y 22.
- 30 La presente solicitud describe un anticuerpo humanizado anti-péptido A $\beta$  que tiene una afinidad para la forma protofibrilar del péptido A $\beta$  al menos 100 veces superior a su afinidad para las otras formas de este péptido.
- La presente solicitud describe un anticuerpo, caracterizado por que induce una disminución de las placas amiloides.
- 35 La presente solicitud describe la utilización de un anticuerpo humanizado anti-péptido A $\beta$  en el tratamiento de las enfermedades asociadas a los trastornos neuro-degenerativos, y en particular en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- La presente solicitud describe una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humanizado anti-péptido A $\beta$  y unos excipientes.
- 40 La presente solicitud describe un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende la administración al paciente de un anticuerpo humanizado anti péptido-A $\beta$ .
- 45 La presente solicitud describe una célula o varias células que producen un anticuerpo humanizado anti-péptido-A $\beta$ , así como el procedimiento de producción de este anticuerpo que comprende el cultivo de estas células. Tales células proceden ventajosamente de una línea celular.
- La presente solicitud describe un medicamento que comprende un anticuerpo humanizado anti-péptido-A $\beta$ .
- 50 La presente solicitud describe un polinucleótido que codifica para un polipéptido que presenta al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con una de las secuencias SEC ID NO: 2, 4, 6, 8, 22, 24, 26 o 28.
- La presente solicitud describe un polinucleótido que presenta una secuencia que tiene al menos el 80%, 85%, 90%, 95% o el 99% de identidad con una de las secuencias SEC ID NO: 1, 3, 5, 7, 21, 23, 25, o 27.
- 55 La presente solicitud describe un vector recombinante que comprende un ácido nucleico que tiene una de las secuencias SEC ID NO 1, 3, 5, 7, 21, 23, 25, o 27, así como una célula hospedante que comprende este vector.

### Definiciones

- 60 Una unión específica se define a partir de una diferencia de un factor de al menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 100 entre la intensidad de la unión de un receptor con respecto a otro, aquí entre la unión de la forma protofibrilar del péptido A- $\beta$  y la unión de las otras formas del péptido.
- 65 Por "epítipo" se entiende el sitio del antígeno al que se une el anticuerpo. Si el antígeno es un polímero, tal como una proteína o un polisacárido, el epítipo puede estar formado por unos restos contiguos o no contiguos. Aquí, el

epítipo es conformacional, es decir unido a la estructura tridimensional del péptido A- $\beta$  protofibrilar.

Por "forma protofibrilar" se entiende una forma oligomérica de péptidos A- $\beta$  soluble *in vitro* y que puede ser aislada como una entidad de peso molecular superior a 200 kDa, 300 kDa, 400 kDa o 500 kDa y que puede fijar unos agentes tales como la tioflavina-S o el rojo congo.

Por "placa senil" se entiende una placa compuesta de un núcleo amiloide (que fija la tioflavina S o el rojo Congo) rodeado de neuritas distróficas y de una reacción de células gliales. Las placas seniles se encuentran en particular en los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer, contrariamente a los depósitos amiloides difusos (que no fijan la tioflavina S o el rojo Congo) que son mucho más numerosos pero no están asociados a la enfermedad.

Un anticuerpo, también denominado inmunoglobulina, está compuesto de dos cadenas pesadas idénticas ("CH") y de dos cadenas ligeras idénticas ("CL") que están unidas por un puente disulfuro. Cada cadena contiene una región constante y una región variable. Cada región variable comprende tres segmentos denominados "regiones que determinan la complementariedad" ("CDR") o "regiones hipervariables" que son principalmente responsables de la unión al epítipo de un antígeno.

El término "VH" hace referencia a las regiones variables de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye las cadenas pesadas de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab)'.

El término "VL" hace referencia a las regiones variables de una cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye las cadenas pesadas de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab)'.

Por "anticuerpo" se entiende también cualquier fragmento funcional de anticuerpos: Fab (Fragment antigen binding), Fv, scFv (single chain Fv), Fc (Fragment cristallisable). Preferentemente, estos fragmentos son unos fragmentos de tipo type Fv, scFv, Fab, F(ab)'<sub>2</sub>, Fab', scFv-Fc, unos diacuerpos, unos anticuerpos multiespecíficos (en particular bi-específicos), unos polipéptidos sintéticos que contienen las secuencias de uno o más CDR, que poseen generalmente la misma especificidad de fijación que el anticuerpo humanizado del cual proceden. Según la presente invención, unos fragmentos de anticuerpos de la invención pueden ser obtenidos a partir de los anticuerpos humanizados por unos métodos tales como la digestión por unas enzimas, como la pepsina o la papaína y/o por escisión de los puentes disulfuro por reducción química.

Los nanocuerpos entran asimismo en esta definición.

Por "regiones CDR o CDRs", se entiende designar las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas como se definen por Kabat y al. (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of immunological interest, 5ª ed., U.S. Department of Health and Human Services, NIH, 1991, and later editions). Existen 3 CDR de cadena pesada y 3 CDR de cadena ligera. El término CDR o CDRs se utiliza aquí para designar según los casos, una de estas regiones o varias, incluso juntas, de estas regiones que contienen la mayoría de los restos de aminoácidos responsables de la unión afín del anticuerpo para el antígeno o el epítipo que reconoce. Las regiones más conservadas de los dominios variables son denominadas regiones o secuencias FR por "framework" o regiones "armazones".

La presente solicitud describe unos anticuerpos humanizados.

Por "anticuerpos humanizados" se entiende un anticuerpo que contiene principalmente unas secuencias de inmunoglobulina humana. Este término se refiere generalmente a una inmunoglobulina no humana, que se modificó por incorporación de secuencias humanas o de restos encontrados en unas secuencias humanas.

En general, los anticuerpos humanizados comprenden uno o típicamente dos dominios variables en los que todo o parte de las regiones CDR corresponden a partes procedentes de la secuencia pariente no humana y en los que todo o parte de las regiones FR proceden de una secuencia inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado puede entonces comprender al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), en particular la de la inmunoglobulina humana de referencia elegida.

Se busca así obtener un anticuerpo que sea inmunógeno como mínimo en un humano. Así, es posible que uno o dos aminoácidos de uno o varios CDR estén modificados por un aminoácido menos inmunógeno para el hospedante humano, esto sin reducir sustancialmente la especificidad de la unión del anticuerpo al péptido A- $\beta$  de alto peso molecular. Asimismo, los restos de las regiones armazones pueden no ser humanos, y es posible que no estén modificados ya que no contribuyen al potencial inmunogénico del anticuerpo.

Existen varios métodos de humanización conocidos por el experto en la materia para modificar un anticuerpo pariente no humano en un anticuerpo menos inmunógeno para el humano. Una identidad global de las secuencias con un anticuerpo humano no es obligatoriamente necesaria. En efecto, la identidad global de secuencia no es necesariamente un indicador predictivo de una inmunogenecidad reducida y la modificación de un número limitado de restos puede conducir a unos anticuerpos humanizados que presentan un potencial inmunogénico muy atenuado

en el hombre (Molecular Immunology (2007) 44, 1986-1998).

Diversos métodos son, por ejemplo, la inclusión de CDR (grafting) (EPO 0 239 400; WO 91/09967; y U.S. Pat. N<sup>os</sup>. 5,530,101 y 5,585,089), la preparación de nuevo (EPO 0 592 106; EPO 0 519 596; Padlan, 1991, Molec Imm 28(4/5):489-498; Studnicka *et al.*, 1994, Prot Eng 7(6):805-814; y Roguska *et al.*, 1994, PNAS 91:969-973) o también la mezcla de las cadenas (U.S. Pat. No. 5,565,332).

La presente solicitud describe en particular unos anticuerpos humanizados cuyas partes variables son modificadas según la tecnología explicitada en la solicitud de patente internacional WO 2009/032661.

Esta técnica utiliza en particular una simulación de dinámica molecular a partir de modelos tridimensionales de anticuerpos, siendo dichos modelos construidos por homología.

La presente solicitud describe también cualquier forma de anticuerpo que tiene unas funciones efectoras disminuidas, como unas inmunoglobulinas que llevan unas mutaciones del dominio Fc que reduce su afinidad para los receptores del sistema inmunitario o como unos nanocuerpos.

Por "funciones efectoras" se entienden cualquier fijación del dominio Fc del anticuerpo a unos receptores o proteínas que inducen unas respuestas inmunitarias. La disminución de estas funciones efectoras permite disminuir unos efectos adversos tales como la activación de micro-hemorragias (Racke *et al.* J Neurosci 2005, 25:629).

La afinidad se puede medir mediante cualquier técnica conocida por el experto en la materia. Se mide ventajosamente según la técnica Biostat Speed desarrollada a partir de los algoritmos descritos por Ratkovsk DA y Reedy TJ (Biometrics, 1986, 42, 575-82).

A fin de permitir la expresión de cadenas pesadas y/o de cadenas ligeras del anticuerpo, objeto de la invención, los polinucleótidos que codifican dichas cadenas son insertados en unos vectores de expresión. Estos vectores de expresión pueden ser unos plásmidos, unos YAC, unos cósmidos, unos retrovirus, unos episomas derivados de EBV, y todos los vectores que el experto en la materia puede juzgar apropiados para la expresión de dichas cadenas.

Estos vectores se pueden utilizar para transformar unas células ventajosamente procedentes de una línea celular. Tal línea celular es aún más ventajosamente procedente de un mamífero.

Es ventajosamente la línea CHO o una línea derivada de esta línea, o también la línea HEK293 o una línea derivada de esta línea.

La transformación de las células se puede efectuar mediante cualquier método conocido por el experto en la materia para introducir unos polinucleótidos en una célula hospedante. Tal método puede ser la transformación con la ayuda de dextrano, la precipitación por fosfato de calcio, la transfección con la ayuda de polibreno, la fusión de protoplastos, la electroporación, la encapsulación de los polinucleótidos en liposomas, la inyección biolística y la microinyección directa de ADN en el núcleo.

Los anticuerpos, objeto de la invención, pueden estar comprendidos en unas composiciones farmacéuticas para una administración por vía tópica, oral, parenteral, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, etc. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas contienen unos vehículos farmacéuticamente aceptables para una formulación inyectable. Puede tratarse en particular de soluciones salinas (fosfato monosódico, disódico, cloruro de sodio, potasio, calcio o magnesio, etc., o unas mezclas de tales sales), estériles, isotónicas, o de composiciones secas, en particular liofilizadas que, por adición según el caso de agua esterilizada o de suero fisiológico, permiten la constitución de solutos inyectables.

A título de ejemplo, una composición farmacéutica comprende (1) un tampón fosfato Dulbecco (pH ~ 7.4), que contiene eventualmente 1 mg/ml a 25 mg/ml de suero albúmina humana, (2) 0,9% v/v de cloruro de sodio (NaCl), y (3) 5% (v/v) de dextrosa. Puede también comprender un antioxidante tal como triptamina y un agente estabilizante tal como Tween 20.

Las patologías consideradas pueden ser todas las enfermedades relacionadas con el depósito de placas amiloides. En particular, la patología considerada es la enfermedad de Alzheimer.

Las dosis dependen del efecto deseado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; están generalmente comprendidas entre 5 mg y 1000 mg de anticuerpo por día para un adulto. De manera general, el médico determinará la dosificación apropiada en función de la fase de la enfermedad, de la edad del paciente, de su peso o de cualquier otro factor a tomar en cuenta en función del paciente.

La presente invención se ilustra, sin estar por tanto limitada, mediante los ejemplos siguientes.

Breve descripción de las figuras:

Figura 1A: Mapa del plásmido pXL4973 que permite la expresión de la cadena ligera LC1 del anticuerpo antiAbeta 13C3-VH1VL1.

Figura 1B: Mapa del plásmido pXL4979 que permite la expresión de la cadena pesada HC1 del anticuerpo antiAbeta 13C3-VH1VL1.

Figuras 2A y 2B: separación de las protobibrillas y de los oligómeros de baja masa molecular por gel filtración sobre Superdex 75 (respectivamente a t=0 y a t=16h).

Figura 3: Determinación de la masa molecular de las protofibrillas.

Figuras 4A, 4B y 4C: Determinación de las afinidades de los anticuerpos humanizados (respectivamente anticuerpos LP09027 (4A), LP09026 (4B) y LP09028 (4C)) para la fotofibrillas (media de 3 experimentos  $\pm$  sem).

Figura 5: Especificidad del anticuerpo humanizado LP09027 frente a unas fibrillas de A $\beta$ .

Figuras 6A y 6B: Especificidad del anticuerpo humanizado (LP09027) para las placas maduras seniles, respectivamente de la corteza frontal (6A) y del hipocampo (6B) de un ratón. Las flechas indican las placas seniles.

Ejemplos

Ejemplo 1: Obtención de los anticuerpos humanizados

Se humanizó un anticuerpo murino 13C3.

Este ejemplo describe la secuencia y la obtención del anticuerpo humanizado anti-péptido A $\beta$  VH1VL1 (LP09027) por producción en expresión transitoria en la línea mamífero HEK293 denominada FreeStyle 293-F.

Los ADNc que codifican para las cadenas variables humanizadas VL1 y VH1 se fusionan a los ADNc que codifican para las regiones constantes humanas Ckappa e IgG4 respectivamente. La secuencia de la región constante IgG4 es la de la variante que tiene las sustituciones S241P y L248E en la nomenclatura de Kabat, a fin de disminuir significativamente la producción de semi-moléculas (Angla *et al.*, 1993, Mol. Immunol., 30: 105-108) y las funciones efectoras (WO 97/09351).

Las secuencias nucleicas que codifican para CH1 (SEC ID NO: 1) y CL1 (SEC ID NO: 3) se clonaron independientemente en el vector de expresión para generar respectivamente los plásmidos pXL4973 (Fig 1A) y pXL4979 (Fig 1 B).

Un lote del anticuerpo está producido por producción en expresión transitoria en la línea FreeStyle 293-F (Invitrogen) después de la cotransfección de los plásmidos pXL4973 y pXL4979 según el protocolo descrito por Invitrogen (referencia de catálogo K9000-01). Este lote (LP09027) se purifica después por cromatografía de afinidad sobre una columna de gel MabSelect (Amersham) según las recomendaciones del proveedor y después se formula en el tampón PBS (referencia Dulbecco 14190-094) y filtrado estérilmente (0,2  $\mu$ m). A partir de 1 l de cultivo, se obtienen 33 mg de anticuerpos con una pureza del 97% por SDS-PAGE en condiciones desnaturalizantes y por cromatografía de exclusión estérica. La masa obtenida por SDS-PAGE en condiciones desnaturalizantes y por LC/MS está de acuerdo con la secuencia primaria en aminoácidos y la presencia de un N-glucono sobre el dominio Fc, es decir una masa de 23969 Da para la LC1 y 49650 Da para la HC1, teniendo en cuenta el N-glucono en forma G0F. La masa obtenida por SDS-PAGE en condiciones no desnaturalizantes y por cromatografía de exclusión de tamaño está de acuerdo con la estructura heterotetramérica del anticuerpo 150 kDa.(Fig 4A).

Según el mismo procedimiento, los lotes de anticuerpo humanizados LP09026 y LP09028 se produjeron a partir de secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 25 y SEC ID NO: 21 para LP09026 (Fig 4B), y SEC ID NO: 1 y SEC ID NO: 21 para LP09028 (Fig 4C).

Ejemplo 2: Preparación de las protofibrillas a partir del péptido A $\beta$  (1-42)

Las protofibrillas se prepararon a partir del péptido sintético A $\beta$  (1-42) según el método descrito por Johansson *et al.* (FEBS, 2006, 2618-2630). El péptido liofilizado (Anaspec referencia 24224) se pone en solución en 10mM de NaOH a la concentración de 100 $\mu$ M, después se agita durante 1 minuto y se incuba sobre hielo durante 10 minutos. La solución de péptido se diluye después en el tampón 100mM fosfato de sodio, 200mM de NaCl pH=7,4 a una concentración de 50  $\mu$ M, y después se agita durante 1 minuto. La preparación se incuba durante una noche a 37°C para obtener la formación de fotofibrillas y después se centrifuga a 17900g durante 15 minutos a 16°C para eliminar los agregados insolubles. Para separar las protofibrillas de las formas oligoméricas de A $\beta$  de baja masa molecular, el

sobrenadante se carga sobre una columna de gel filtración Superdex 75 equilibrada en el tampón 50 mM acetato de amonio pH=8,5. Las fracciones que corresponden a las protofibrillas y a los oligómeros de baja masa molecular son recogidas y almacenadas a 4°C. La figura 2 muestra un perfil tipo de separación de las protofibrillas. La masa molecular de las protofibrillas se determina por filtración en gel Superdex200 utilizando como marcadores de masa molecular el kit de calibración Biorad (referencia 150-1901). La figura 3 muestra que la masa molecular de las protofibrillas es superior a 200KDa.

Ejemplo 3: Especificidad y afinidad de los anticuerpos humanizados frente a protofibrillas

Se depositan 50 µl de protofibrillas y oligómeros de baja masa molecular a la concentración de 1 µg/ml en PBS (Gibco, referencia 70011) en los pocillos de una placa ELISA (Nunc, referencia 442404) y se incuban a 4°C durante una noche. Después de la eliminación del exceso de antígeno, se depositan 200 µl de tampón PBS + 5% de leche en polvo (peso/volumen) en cada pocillo para eliminar las adsorciones no específicas, y se incuban durante 2h a temperatura ambiente. Los pocillos son después lavados 4 veces con 300 µl de tampón PBS tween 0,02%. Se añaden 50 µl de una solución de anticuerpo primario (dilución de 3 en 3 en PBS Tween a partir de una concentración de 100 µg/ml para los oligómeros y a partir de 25 µg/ml para las protofibrillas) a cada pocillo, y después se incuba durante 1 h a temperatura ambiente. Los pocillos son lavados 4 veces con 300 µl de tampón PBS Tween. El anticuerpo secundario anti-Fc humano acoplado con peroxidasa (Goat Anti Human IgG (Fc) peroxidase conjugated, Pierce, referencia 31413) diluido al 1/10000 en tampón PBS Tween se añade a cada pocillo y después se incuba durante 1 h a temperatura ambiente. Después de 4 lavados con 300 µl de PBS Tween, se añaden 100 µl de TMB (Interchim, referencia UP664782) a cada pocillo, y se incuban durante aproximadamente 10 minutos, después, la reacción se detiene con una solución de HCl 1M (Interchim, referencia UPS29590) y las placas son leídas a una DO medida a la longitud de onda de 450 nm. Los EC50 se determinan por BioStat Speed. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 1, así como en la figura 4 y muestran la muy alta especificidad del anticuerpo para las protofibrillas con respecto a los oligómeros de baja masa molecular (factor 184).

Tabla 1

EC50 (µg/ml)	LMW	PF	LMW/PF
LP09026	41,4 ± 40,1	0,0587 ± 0,004	705,3
LP09027	14,7 ± 2,7	0,0798 ± 0,007	184,2
LP09028	21,8 ± 5,3	0,0892 ± 0,007	244,4

El péptido Aβ1-42 liofilizado (Anaspec referencia 24224) se disuelve según las recomendaciones del proveedor: se añaden 40 µl de NH4OH 1% a 500 µg de Aβ1-42. Después de la completa disolución, se añaden 460 µl de PBS para obtener una concentración de 1 mg/ml. Se preparan unos alícuotas de 10 µl y se almacenan a -80°C. Se depositan 50 µl de una solución de péptido Aβ1-42 a la concentración de 1µg/ml en el tampón carbonato (NaHCO<sub>3</sub> 0,025 M (Acros Organics, referencia 217120010), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,025 M (Acros Organics, referencia 207810010), pH 9,7 en los pocillos de una placa ELISA, y se incuban durante la noche a temperatura ambiente. Como anteriormente, los pocillos son lavados con el tampón PBS Tween, incubados en presencia de tampón PBS + 5% de leche en polvo (peso/volumen) y lavados con el tampón PBS Tween. El anticuerpo humanizado a la concentración de 0,02 µg/ml se incuba durante 1h a temperatura ambiente con una gama de concentración (a partir de 1 µg/ml) de péptidos Aβ1-28 (Bachem, referencia H7865), Aβ1-16 ((Anaspec, referencia 24225), Aβ25-35 ((Anaspec, referencia 24227), de los oligómeros de baja masa molecular o de las protofibrillas preparadas como se ha descrito anteriormente. Después, la mezcla anticuerpo/antígeno se deposita en cada pocillo y la placa de microtitulación se incuba durante 1 h a temperatura ambiente. El anticuerpo libre no complejo se determina según el mismo protocolo ELISA que se ha descrito anteriormente. Estos experimentos de competición muestran que sólo las protofibrillas, con una afinidad mucho más grande que los oligómeros de baja masa molecular, son capaces de neutralizar el anticuerpo humanizado impidiéndole interactuar con el péptido Aβ1-42, ninguno de los péptidos es capaz de neutralizar el anticuerpo.

Ejemplo 4: Especificidad del anticuerpo humanizado LP09027 frente a fibrillas de Aβ1-42

Se disuelve el péptido Aβ42 (Anaspec, 20276) en 200 µl de NaOH 10 mM a una concentración de 5 mg/ml. Se diluye el péptido IAPP (Anaspec, 60804) en 200 µl de DMSO al 50% a una concentración de 5 mg/ml. Se diluyen 100 µl de cada preparación en 400 µl de PBS 1.25X. La concentración final de los péptidos es de 1 mg/ml en 500 µl. Las muestras se incuban durante 72h a 37°C. Después de la incubación, las muestras se centrifugan a 17900g durante 30 minutos a 4°C. El sobrenadante se elimina y el residuo se lava 3 veces con PBS 1X. Después del último lavado, el residuo de fibrillas se recoge en 150 µl de PBS. Para controlar la presencia de fibrillas de tipo amiloide, se realiza un ensayo de fluorescencia de la tioflavina T (Anaspec, 88306). Se mezclan 20 µl de tioflavina T (20 µM final), 10 µl de la muestra y 70 µl de PBS 1X (volumen final 100 µl) en un pocillo de una placa negra (Corning, 3792). La tioflavina T se excita a 450 nm y, en presencia de estructura de tipo amiloide, emite una fluorescencia a 482 nm. Se depositan 50 µl de fibrillas de Aβ1-42 a 1 µg/ml y IAPP a 0,5 µg/ml en cada pocillo de una placa de microtitulación. Se aplica el protocolo ELISA utilizando unas diluciones en serie del anticuerpo humanizado a partir de 10 µg/ml. La

figura 5 muestra que el anticuerpo humanizado LP09027 reconoce específicamente las fibrillas de Aβ1-42 pero no las de IAPP.

5 Ejemplo 5: Especificidad del anticuerpo humanizado LP09027 para las placas seniles maduras y no para las placas difusas

10 Se utilizó el anticuerpo humanizado (LP09027) conjugado con la digoxigenina (ácido digoxigenin-3-O-metilcarbonil-ε-aminocaproico-N-hidroxisuccinimida éster: Roche 11333054001; 11418165001) en inmunohistoquímica (Robot Ventana) sobre unos cortes de cerebros de ratones APP PS1 (modelo Alzheimer descrito por Schmitz C. *et al.*, Am. J. Pathol, 2004, 164, 1495-1502)) así como cortes de cerebros humanos (corteza cerebral) que provienen de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. Las muestras se fijaron previamente en formol y se incluyeron en parafina.

15 Los resultados obtenidos en el ratón (figuras 6A y 6B) muestran claramente que el anticuerpo humanizado reconoce exclusivamente las placas seniles maduras y densas, pero no los depósitos difusos del péptido Aβ.

Estos datos están en correlación con las propiedades de este anticuerpo que es específico de la forma Abeta protofibrilar y no reconoce por lo tanto las formas solubles, mono- u oligoméricas de este péptido.

20 Tabla 2:

	Secuencias nucleotídicas	Secuencias proteicas
Anticuerpo 1 VH1VL1		
VH <sub>1</sub> + CH <sub>1</sub>	SEC ID NO 1	SEC ID NO 2
VL <sub>1</sub> + CL <sub>1</sub>	SEC ID NO 3	SEC ID NO 4
VH <sub>1</sub>	SEC ID NO 5	SEC ID NO 6
VL <sub>1</sub>	SEC ID NO 7	SEC ID NO 8
COR VH <sub>1</sub>	SEC ID NO 9, 11, 13	SEC ID NO 10, 12, 14
COR VL <sub>1</sub>	SEC ID NO 15, 17, 19	SEC ID NO 16, 18, 20
Anticuerpo 2 VH1VL2		
VH <sub>1</sub> + CH <sub>1</sub>	SEC ID NO 1	SEC ID NO 2
VL <sub>2</sub> + CL <sub>2</sub>	SEC ID NO 21	SEC ID NO 22
VH <sub>1</sub>	SEC ID NO 5	SEC ID NO 6
VL <sub>2</sub>	SEC ID NO 23	SEC ID NO 24
CDR VH <sub>1</sub>	SEC ID NO 9, 11, 13	SEC ID NO 10, 12, 14
CDR VL <sub>2</sub>	SEC ID NO 31, 17, 19	SEC ID NO 32, 18, 20
Anticuerpo 3 VH2VL2		
VH <sub>2</sub> + CH <sub>2</sub>	SEC ID NO 25	SEC ID NO 26
VL <sub>2</sub> + CL <sub>2</sub>	SEC ID NO 21	SEC ID NO 22
VH <sub>2</sub>	SEC ID NO 27	SEC ID NO 28
VL <sub>2</sub>	SEC ID NO 23	SEC ID NO 24
CDR VH <sub>2</sub>	SEC ID NO 9, 11, 29	SEC ID NO 10, 12, 30
CDR VL <sub>2</sub>	SEC ID NO 31, 17, 19	SEC ID NO 32, 18, 20

**LISTADO DE SECUENCIAS**

- <110> SANOFI-AVENTIS
- 25 <120> Anticuerpos humanizados específicos de la forma protofibrilar del péptido beta-amiloide
- <130> FR2009-054
- <160> 32
- <170> PatentIn versión 3.3
- <210> 1
- 30 <211> 1326
- <212> ADN
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Secuencia humanizada
- 35 <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(1326)
- <400> 1

ES 2 664 409 T3

gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc	48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val	
1 5 10 15	
tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat	96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20 25 30	
gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att	144
Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt	192
Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe	
50 55 60	
cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat	240
Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe	
65 70 75 80	
atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt	288
Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga ggg gac gat ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc	336
Ala Arg Gly Asp Asp Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr	
100 105 110	
gtc tcc agc gct tct acc aag ggc cct tcc gtg ttc cct ctg gcc cct	384
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
115 120 125	
tgc tcc cgg tcc acc tcc gag tcc acc gcc gct ctg ggc tgc ctg gtg	432
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
130 135 140	
aag gac tac ttc cct gag cct gtg acc gtg tcc tgg aac tct ggc gcc	480
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala	

ES 2 664 409 T3

145	150	155	160	
ctg acc tcc ggc gtg cac acc ttc cct gcc gtg ctg cag tcc tcc ggc				528
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly	165	170	175	
ctg tac tcc ctg tcc tcc gtg gtg acc gtg cct tcc tcc tcc ctg ggc				576
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	180	185	190	
acc aag acc tac acc tgt aac gtg gac cac aag cct tcc aac acc aag				624
Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	195	200	205	
gtg gac aag cgg gtg gag tcc aag tac gcc cct cct tgc cct ccc tgc				672
Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	210	215	220	
cct gcc cct gag ttc gag gcc gga cct agc gtg ttc ctg ttc cct cct				720
Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	225	230	235	240
aag cct aag gac acc ctg atg atc tcc cgg acc cct gag gtg acc tgt				768
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	245	250	255	
gtg gtg gtg gac gtg tcc cag gag gac cct gag gtc cag ttc aac tgg				816
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp	260	265	270	
tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag cct cgg gag				864
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	275	280	285	
gag cag ttc aat tcc acc tac cgg gtg gtg tct gtg ctg acc gtg ctg				912
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	290	295	300	
cac cag gac tgg ctg aac gcc aaa gaa tac aag tgt aag gtc tcc aac				960
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	305	310	315	320
aag gcc ctg ccc tcc tcc atc gag aaa acc atc tcc aag gcc aag gcc				1008
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	325	330	335	
cag cct agg gag cct cag gtg tac acc ctg cct cct agc cag gaa gag				1056
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	340	345	350	
atg acc aag aac cag gtg tcc ctg acc tgt ctg gtg aag gcc ttc tac				1104
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	355	360	365	
cct tcc gac atc gcc gtg gag tgg gag tcc aac gcc cag cct gag aac				1152
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	370	375	380	
aac tac aag acc acc cct cct gtg ctg gac tcc gac gcc tcc ttc ttc				1200
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	385	390	395	400
ctg tac tcc agg ctg acc gtg gac aag tcc cgg tgg cag gag gcc aac				1248
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn	405	410	415	
gtc ttt tcc tgc tcc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc				1296
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	420	425	430	
cag aag tcc ctg tcc ctg tct ctg gcc tga				1326
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly	435	440		

<210> 2  
 <211> 441  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>

5

ES 2 664 409 T3

<223> Construcción sintética

<400> 2

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

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

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

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

Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

ES 2 664 409 T3

180 185 190

Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys  
210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp  
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
325 330 335

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440

<210> 3

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia humanizada

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(660)

<400> 3

ES 2 664 409 T3

gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt 96  
 Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
 20 25 30

aat gga aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct 144  
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

cca aag ctc ctg atc tat aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc ccg 192  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg tca gat ttc aca ctc acc atc 240  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct caa aat 288  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
 85 90 95

aca ttt gtt cct tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336  
 Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 384  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115 120 125

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 432  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 130 135 140

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 480  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145 150 155 160

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 528  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165 170 175

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 576  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 180 185 190

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 624  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 195 200 205

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tga 660  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

5 <210> 4  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 10 <400> 4

ES 2 664 409 T3

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 5

5 <211> 345

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia humanizada

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 5

ES 2 664 409 T3

gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc 48  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val  
 1 5 10 15

tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att 144  
 Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt 192  
 Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe  
 50 55 60

cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat 240  
 Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt 288  
 Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

gca aga ggg gac gat ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc 336  
 Ala Arg Gly Asp Asp Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
 100 105 110

gtc tcc agc 345  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 6  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 6

5

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

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

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

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

Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser  
 115

10

<210> 7

ES 2 664 409 T3

<211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 5 <223> Secuencia humanizada  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(339)  
 <400> 7  
 gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt 96  
 Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
 20 25 30  
 aat gga aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct 144  
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 cca aag ctc ctg atc tat aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc ccg 192  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 10 gag agg ttc agt ggc agt gga tca ggg tca gat ttc aca ctc acc atc 240  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 65 70 75 80  
 agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct caa aat 288  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
 85 90 95  
 aca ttt gtt cct tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336  
 Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 cgt 339  
 Arg  
 <210> 8  
 15 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 20 <400> 8

ES 2 664 409 T3

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

Arg

<210> 9  
 <211> 33  
 5 <212> ADN  
 <213> Mus sp.  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(33)  
 10 <400> 9  
 tcc ggc tac aca ttc act gat tat gct atg cac 33  
 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Met His  
 1 5 10  
 <210> 10  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus sp.  
 <400> 10  
 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Met His  
 1 5 10  
 <210> 11  
 20 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Mus sp.  
 <220>  
 <221> CDS  
 25 <222> (1)..(30)  
 <400> 11  
 gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac 30  
 Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn  
 1 5 10  
 <210> 12  
 30 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 12  
 Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn  
 35 1 5 10

<210> 13  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Mus sp.  
 5 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(18)  
 <400> 13  
**ggg gac gat ggt tat tcc** 18  
**Gly Asp Asp Gly Tyr Ser**  
**1 5**

<210> 14  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 15 <400> 14  
**Gly Asp Asp Gly Tyr Ser**  
**1 5**

<210> 15  
 <211> 48  
 20 <212> ADN  
 <213> Mus sp.  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(48)  
 25 <400> 15  
**aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt aat gga aac acc tat ctg cat** 48  
**Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His**  
**1 5 10 15**

<210> 16  
 <211> 16  
 30 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 16  
**Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His**  
**1 5 10 15**

<210> 17  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Mus sp.  
 <220>  
 40 <221> CDS  
 <222> (1)..(24)  
 <400> 17  
**aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg** 24  
**Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly**  
**1 5**

<210> 18  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 18  
**Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly**  
 50 **1 5**

<210> 19  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 55 <213> Mus sp.  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(27)

ES 2 664 409 T3

<400> 19  
tct caa aat aca ttt gtt cct tgg acg 27  
Ser Gln Asn Thr Phe Val Pro Trp Thr  
1 5

<210> 20  
5 <211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 20  
Ser Gln Asn Thr Phe Val Pro Trp Thr  
1 5

10 <210> 21  
<211> 660  
<212> ADN  
<213> Artificial

15 <220>  
<223> Secuencia humanizada  
<220>  
<221> CDS  
20 <222> (1)..(660)  
<400> 21

gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48  
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt 96  
Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

aat acc aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct 144  
Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

cca aag ctc ctg atc tat aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc ccg 192  
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg tca gat ttc aca ctc acc atc 240  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct caa aat 288  
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
85 90 95

aca ttt gtt cct tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336  
Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

ES 2 664 409 T3

cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 384  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115 120 125

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 432  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 130 135 140

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 480  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145 150 155 160

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 528  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165 170 175

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 576  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 180 185 190

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 624  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 195 200 205

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tga 660  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 22  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Construcción sintética

5

<400> 22  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
 20 25 30

Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
 85 90 95

10

Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

ES 2 664 409 T3

100 105 110

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

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

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

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

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 23

<211> 339

5 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia humanizada

<220>

10 <221> CDS

<222> (1)..(339)

<400> 23

gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48  
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt 96  
Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

aat acc aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct 144  
Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

cca aag ctc ctg atc tat aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc ccg 192  
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg tca gat ttc aca ctc acc atc 240  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct caa aat 288  
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
85 90 95

aca ttt gtt cct tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336  
Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

cgt 339  
Arg

15

<210> 24  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 5 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 24  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
 20 25 30  
  
 Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 65 70 75 80  
  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
 85 90 95  
  
 Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

**Arg**

10 <210> 25  
 <211> 1326  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> Secuencia humanizada  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1326)  
 20 <400> 25

ES 2 664 409 T3

gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc	48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val	
1 5 10 15	
tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat	96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20 25 30	
gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att	144
Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt	192
Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe	
50 55 60	
cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat	240
Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt	288
Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga ggg gac gag ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc	336
Ala Arg Gly Asp Glu Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr	
100 105 110	
gtc tcc agc gct tct acc aag ggc cct tcc gtg ttc cct ctg gcc cct	384
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
115 120 125	
tgc tcc cgg tcc acc tcc gag tcc acc gcc gct ctg ggc tgc ctg gtg	432
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
130 135 140	
aag gac tac ttc cct gag cct gtg acc gtg tcc tgg aac tct ggc gcc	480
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala	
145 150 155 160	
ctg acc tcc ggc gtg cac acc ttc cct gcc gtg ctg cag tcc tcc ggc	528
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly	
165 170 175	
ctg tac tcc ctg tcc tcc gtg gtg acc gtg cct tcc tcc tcc ctg ggc	576
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	
180 185 190	
acc aag acc tac acc tgt aac gtg gac cac aag cct tcc aac acc aag	624
Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	
195 200 205	
gtg gac aag cgg gtg gag tcc aag tac ggc cct cct tgc cct ccc tgc	672
Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
210 215 220	
cct gcc cct gag ttc gag ggc gga cct agc gtg ttc ctg ttc cct cct	720
Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
225 230 235 240	
aag cct aag gac acc ctg atg atc tcc cgg acc cct gag gtg acc tgt	768

ES 2 664 409 T3

Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys		
				245					250					255			
gtg	gtg	gtg	gac	gtg	tcc	cag	gag	gac	cct	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg		816
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp		
			260					265					270				
tac	gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	cac	aac	gcc	aag	acc	aag	cct	cgg	gag		864
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu		
		275					280					285					
gag	cag	ttc	aat	tcc	acc	tac	cgg	gtg	gtg	tct	gtg	ctg	acc	gtg	ctg		912
Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu		
	290					295				300							
cac	cag	gac	tgg	ctg	aac	ggc	aaa	gaa	tac	aag	tgt	aag	gtc	tcc	aac		960
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn		
305				310					315						320		
aag	ggc	ctg	ccc	tcc	tcc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aag	gcc	aag	ggc		1008
Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly		
				325					330					335			
cag	cct	agg	gag	cct	cag	gtg	tac	acc	ctg	cct	cct	agc	cag	gaa	gag		1056
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu		
			340					345					350				
atg	acc	aag	aac	cag	gtg	tcc	ctg	acc	tgt	ctg	gtg	aag	ggc	ttc	tac		1104
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr		
		355					360					365					
cct	tcc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	tcc	aac	ggc	cag	cct	gag	aac		1152
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn		
	370					375					380						
aac	tac	aag	acc	acc	cct	cct	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc		1200
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe		
	385				390					395					400		
ctg	tac	tcc	agg	ctg	acc	gtg	gac	aag	tcc	cgg	tgg	cag	gag	ggc	aac		1248
Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn		
				405				410						415			
gtc	ttt	tcc	tgc	tcc	gtg	atg	cac	gag	gcc	ctg	cac	aac	cac	tac	acc		1296
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr		
			420					425					430				
cag	aag	tcc	ctg	tcc	ctg	tct	ctg	ggc	tga								1326
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly									
		435					440										

<210> 26

<211> 441

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 26

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

ES 2 664 409 T3

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

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

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

Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190

Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys  
 210 215 220

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp  
 260 265 270

ES 2 664 409 T3

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 275 280 285  
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 290 295 300  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 305 310 315 320  
 Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 325 330 335  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu  
 340 345 350  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 355 360 365  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 370 375 380  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 385 390 395 400  
 Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn  
 405 410 415  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 420 425 430  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440

<210> 27

<211> 345

5 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia humanizada

<220>

10 <221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 27

gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc 48  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val  
 1 5 10 15

tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

ES 2 664 409 T3

gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att 144  
 Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt 192  
 Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe  
 50 55 60

cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat 240  
 Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt 288  
 Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

gca aga ggg gac gag ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc 336  
 Ala Arg Gly Asp Glu Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
 100 105 110

gtc tcc agc 345  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 28  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 28

5

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

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

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

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

Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr 80  
 65 70 75 80

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

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

10 Val Ser Ser

115

<210> 29  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Mus sp.  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(18)

15

20

```

<400> 29
ggg gac gag ggt tat tcc
Gly Asp Glu Gly Tyr Ser
1 5
18

5
<210> 30
<211> 6
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 30
Gly Asp Glu Gly Tyr Ser
1 5

10
<210> 31
<211> 48
<212> ADN
<213> Mus sp.

15
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(48)
<400> 31
aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt aat acc aac acc tat ctg cat
Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
48

20
<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus sp.

25
<400> 32
Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

```

**REIVINDICACIONES**

1. Anticuerpo humanizado específico de la forma protofibrilar del péptido A-β, caracterizado por que:
- 5 - dicho anticuerpo tiene unas funciones efectoras disminuidas,
- la parte variable de su cadena pesada comprende una secuencia que presenta al menos 90% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 6 o SEC ID NO: 28;
- 10 - la parte variable de su cadena ligera comprende una secuencia que presenta al menos 90% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 8 o SEC ID NO: 24;
- dicho anticuerpo tiene una afinidad por la forma protofibrilar del péptido Aβ al menos 100 veces superior a su afinidad por las otras formas de este péptido, siendo la afinidad la EC50 medida por ELISA; y
- 15 - dicho anticuerpo se une a los péptidos A-β agregados en placas seniles y no a los depósitos difusos de péptidos A-β.
2. Anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho anticuerpo es una inmunoglobulina que tiene mutaciones del dominio Fc que reducen su afinidad para los receptores del sistema inmunitario.
3. Anticuerpo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que dicho anticuerpo es una inmunoglobulina G 4 cuyo dominio Fc ha sufrido mutaciones que disminuyen la actividad efectora.
- 25 4. Anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende al menos una CDR codificada por una secuencia nucleotídica que presenta una secuencia idéntica a una de las secuencias SEC ID NO: 9, 11, 13, 15, 17 y 19, o por unas secuencias que difieren respectivamente en 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de estas secuencias.
- 30 5. Anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende al menos una CDR que presenta una secuencia idéntica a una de las secuencias SEC ID NO: 10, 12, 14, 16, 18 y 20.
6. Anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende al menos una CDR cuya secuencia difiere de uno a dos aminoácidos con respecto a una de las secuencias SEC ID NO: 10, 12, 14, 16, 18 y 20, mientras que el anticuerpo guarde su especificidad de unión.
- 35 7. Anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende las CDR codificadas por (i) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 9, 11, 13, 15, 17 y 19, (ii) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 9, 11, 13, 31, 17 y 19, (iii) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 9, 11, 29, 31, 17 y 19, o por unas secuencias que difieren respectivamente en 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de estas secuencias.
- 40 8. Anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende las CDR de secuencia SEC ID NO: 10, 12, 14, 16, 18 y 20, las CDR de secuencia SEC ID NO: 10, 12, 14, 32, 18 y 20, o las CDR de secuencia SEC ID NO: 10, 12, 30, 32, 18 y 20.
- 45 9. Anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que:
- la parte variable de su cadena pesada está codificada por una secuencia que presenta al menos 80% de identidad con una de las secuencias SEC ID NO: 5 y SEC ID NO: 27,
- 50 - la parte variable de su cadena ligera está codificada por una secuencia que presenta al menos 80% de identidad con una de las secuencias SEC ID NO: 7 y SEC ID NO: 23.
- comprende una cadena pesada codificada por una secuencia que presenta al menos 80% de identidad con una de las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 1 y SEC ID NO: 25, y/o una cadena pesada que presenta al menos 80% de identidad con una de las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 2 y SEC ID NO: 26, y/o
- 55 - comprende una cadena ligera codificada por una secuencia que presenta al menos 80% de identidad con una de las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 3 y SEC ID NO: 21 y/o una cadena ligera que presenta al menos 80% de identidad con una de las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 4 y SEC ID NO: 22.
- 60 10. Anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que
- comprende secuencias codificadas por (i) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 5 y 7, (ii) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 5 y 23 o (iii) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 27 y 23, y/o secuencias codificadas
- 65

por (i) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 1 y 3, (ii) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 1 y 21 o (iii) las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 25 y 21, y/o

5 - su secuencia comprende las secuencias polipeptídicas (i) SEC ID NO: 6 y 8, (ii) SEC ID NO: 6 y 24 o (iii) SEC ID NO: 28 y 24, y/o las secuencias polipeptídicas (i) SEC ID NO: 2 y 4, (ii) SEC ID NO: 2 y 22 o (iii) SEC ID NO: 26 y 22.

10 11. Anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que induce una disminución de las placas amiloides.

12. Anticuerpo según una de las reivindicaciones 1 a 11, para su utilización en el tratamiento de las enfermedades asociadas a los trastornos neurodegenerativos.

15 13. Anticuerpo para su utilización según la reivindicación 12, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

14. Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y unos excipientes.

20 15. Célula que produce un anticuerpo según una de las reivindicaciones 1 a 11.

16. Procedimiento de producción de un anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que comprende el cultivo de células según la reivindicación 15.

25 17. Anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su utilización como medicamento.

30 18. Polinucleótido que expresa el anticuerpo según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que dicho polinucleótido codifica para un polipéptido que presenta al menos 90% de identidad con una de las secuencias SEC ID NOS: 2, 4, 6, 8, 22, 24, 26 o 28, o presenta una secuencia que presenta al menos 90% de identidad con una de las secuencias SEC ID NOS: 1, 3, 5, 7, 21, 23, 25, o 27.

19. Vector recombinante que comprende un ácido nucleico según la reivindicación 18.

35 20. Célula hospedante que comprende un vector según la reivindicación 19.

FIGURA 1A

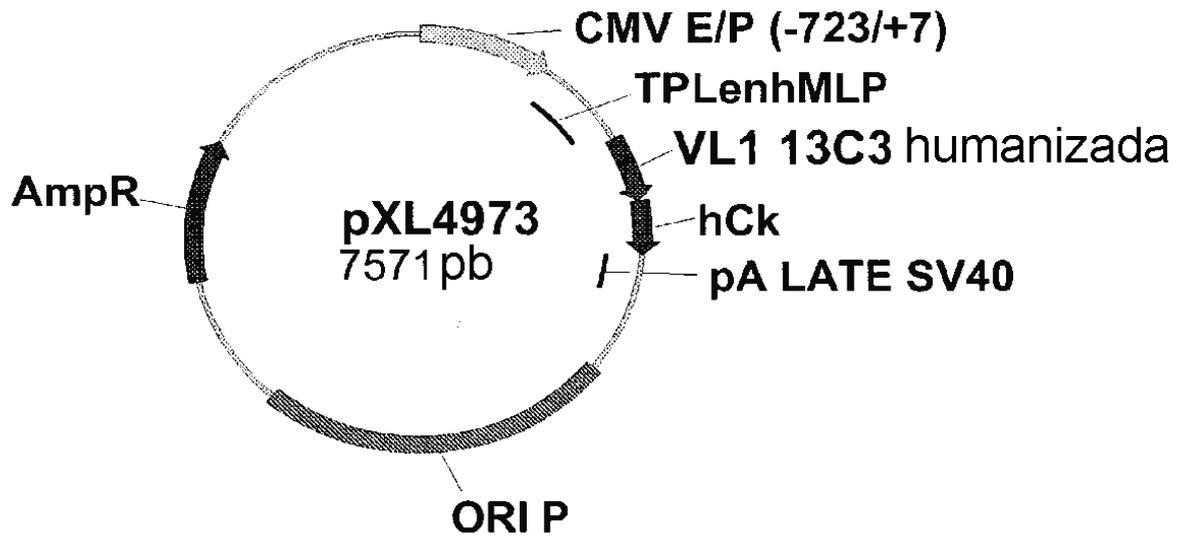


FIGURA 1B

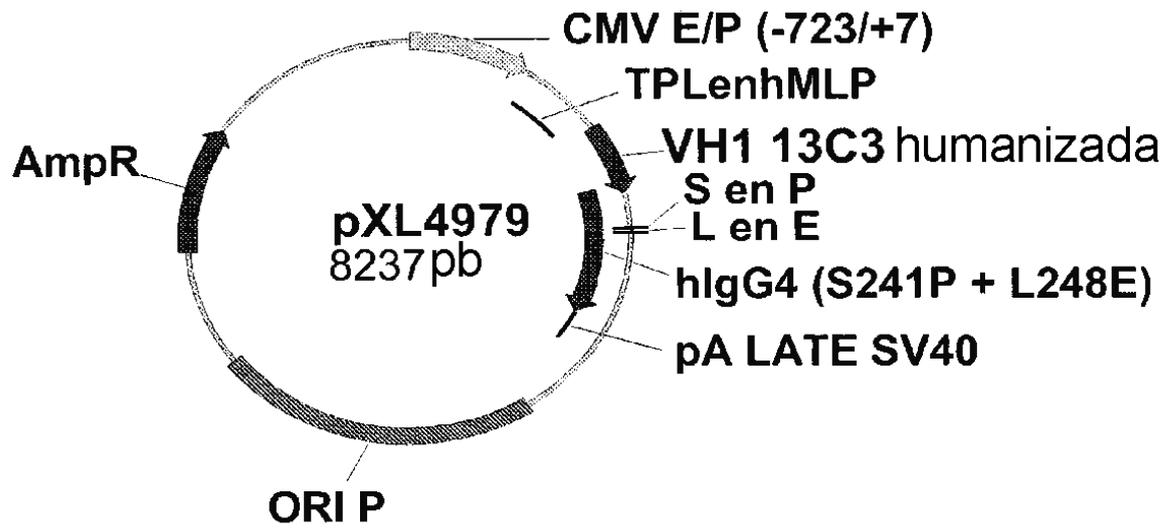


Figura 2A

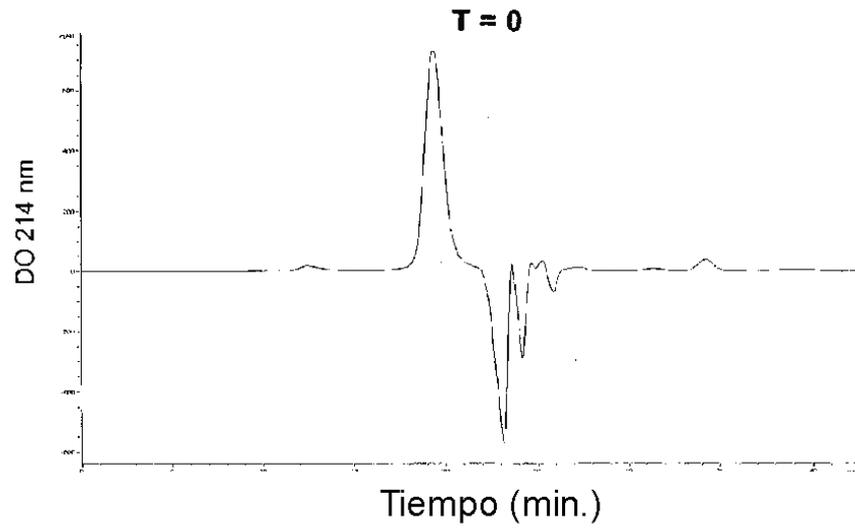


Figura 2B

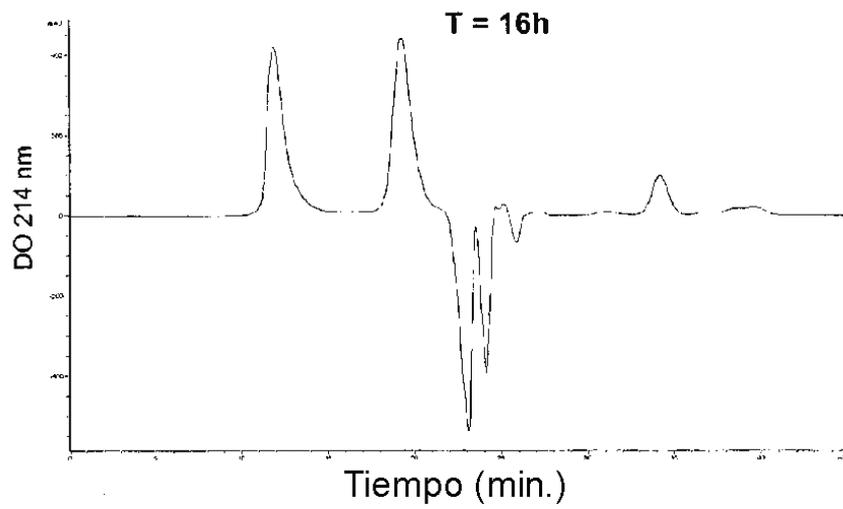


FIGURA 3

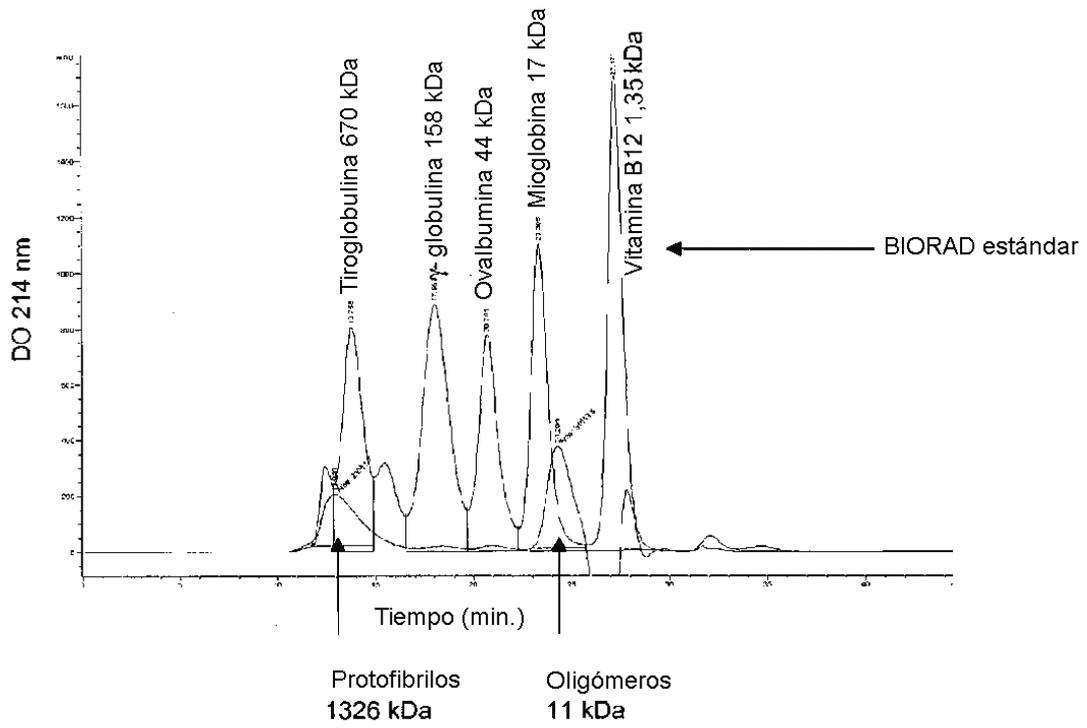


Figura 4A

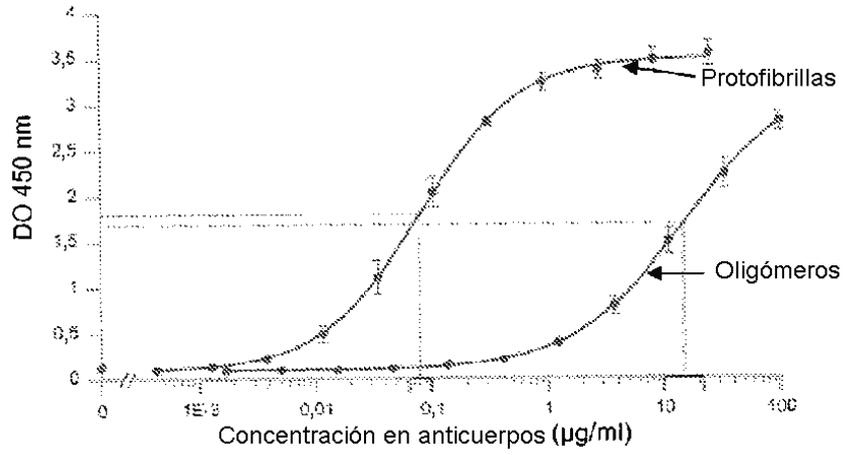


Figura 4B

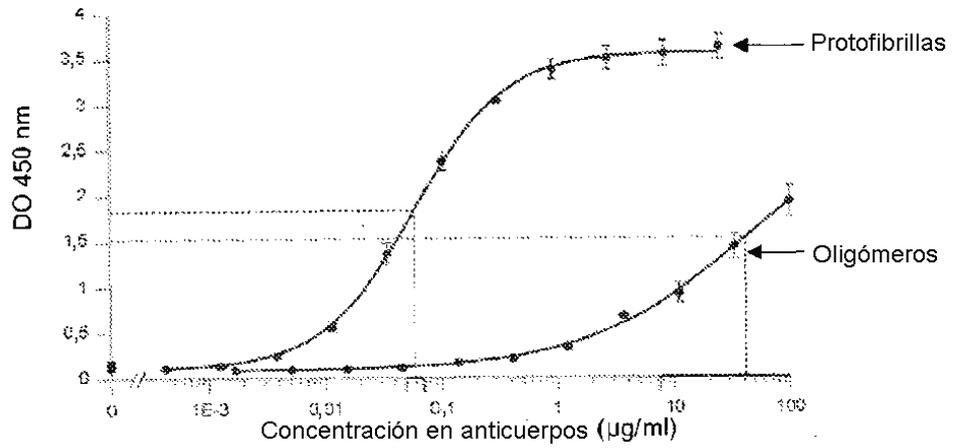


Figura 4C

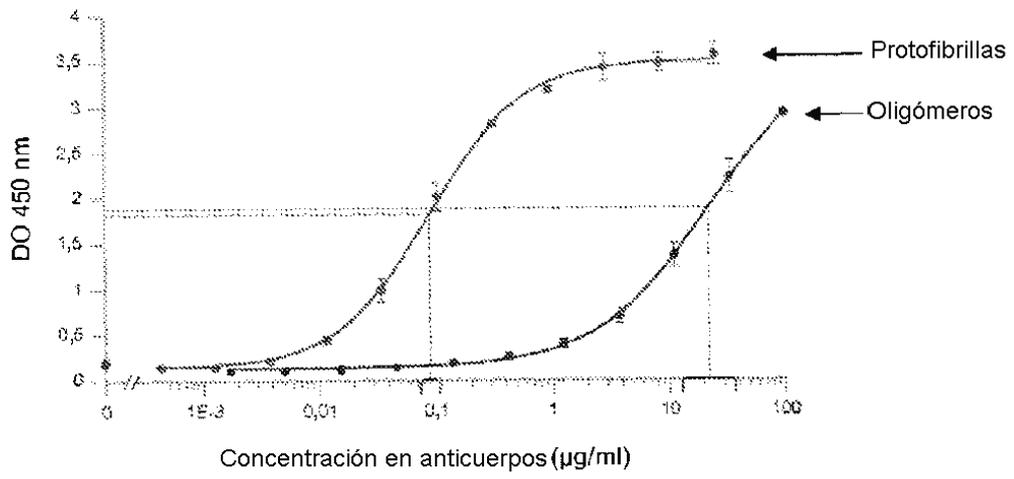


Figura 5

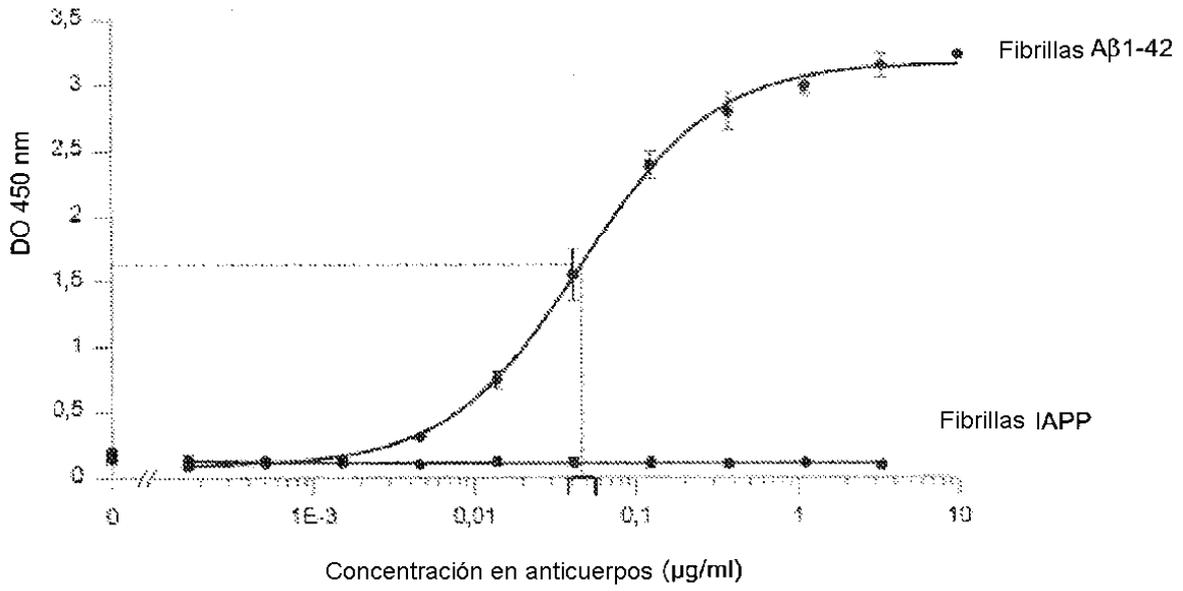


Figura 6A

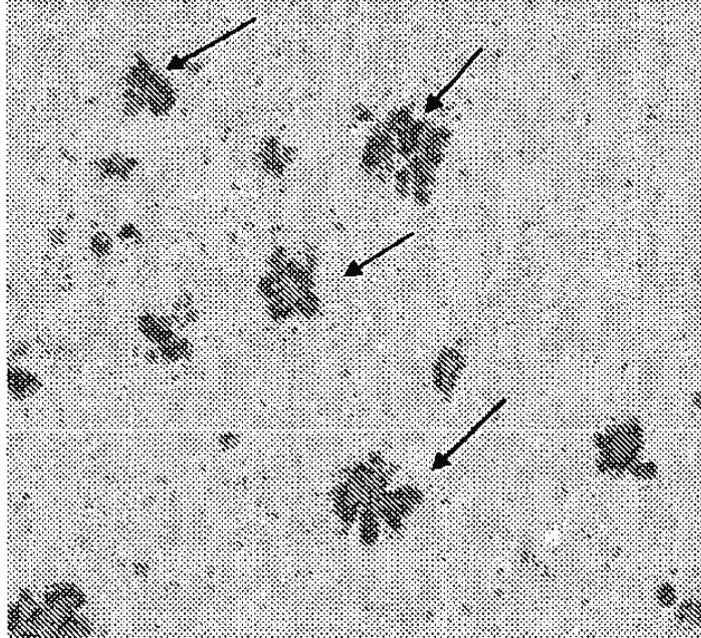


Figura 6B

