

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 001**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2012** **PCT/US2012/038844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012** **WO12162243**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2012** **E 12789693 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019** **EP 2710039**

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

30 Prioridad:

20.05.2011 US 201161488660 P

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

31.05.2019

73 Titular/es:

ALDERBIO HOLDINGS LLC (100.0%)
101 Convention Center Drive, Suite 850
Las Vegas, NV 89109, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 715 001 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

Composiciones anti-CGRP y uso de las mismas

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

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

15 Descripción de la técnica relacionada

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

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

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

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

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

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

Por ejemplo, se ha indicado que CGRP puede correlacionarse con o incluso desempeñar un papel causal en la vejiga hiperactiva. Las pruebas de que CGRP puede correlacionarse con la afección de vejiga hiperactiva incluyen el hecho de que CGRP está presente en el tracto urinario, GRD y la médula espinal - (Wharton *et al.*, 1986 Neurosci (3):727) y también que los aferentes de fibras C son críticos para portar impulsos implicados en la micción a la

médula espinal (Yoshida *et al.*, 2011 J Pharmacol Sci (112):128). Además, se ha indicado que la administración intravesical de Botox suprime CGRP y reduce significativamente el intervalo entre contracciones en el modelo de dolor de vejiga inducido por ácido acético (Chuang *et al.*, 2004 J Urol (172):1529; Chuang *et al.*, 2009 J Urol (182):786).

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

El documento WO 2007/076336 A1 desvela el tratamiento de la migraña con anticuerpos anti-CGRP. El documento WO 2007/054809 A2 desvela anticuerpos antagonistas dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y métodos que los usan. El documento WO2009109911 A1 desvela métodos para tratar el dolor crónico. El documento WO 2009/109908 A1 desvela métodos para tratar el dolor inflamatorio. Zeller *et al.*, desvela que anticuerpo de bloqueo de función de CGRP inhiben la vasodilatación neurogénica sin afectar a la frecuencia cardíaca o la tensión arterial (British Journal of Pharmacology, vol. 155, 8 de septiembre de 2008, páginas 1093-1103).

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

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona un anticuerpo anti-CGRP humano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica o de diagnóstico como se describe en la reivindicación 15.

La presente invención proporciona además: una secuencia de ácido nucleico o secuencias de ácido nucleico según la reivindicación 6; un vector según la reivindicación 7; y una célula cultivada o recombinante según la reivindicación 8. Además, la presente invención proporciona en la reivindicación 14 un método para realizar el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

La presente invención proporciona además un anticuerpo anti-CGRP humano de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso según las reivindicaciones 9 a 12 y 16.

Además la presente invención proporciona un método de captura de imágenes *in vivo* según la reivindicación 13.

La invención también contempla conjugados de anticuerpos anti-CGRP conjugados con uno o más restos funcionales o detectables.

Las realizaciones de la invención se refieren a los anticuerpos anti-CGRP para su uso en el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con CGRP o expresión aberrante del mismo. Otras realizaciones de la invención se refieren a la producción de anticuerpos anti-CGRP o fragmentos de los mismos en células hospedadoras recombinantes, por ejemplo células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, o células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

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

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

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

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

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

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

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

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

completa Ab8.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Figura 37 demuestra la inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP de rata por el anticuerpo Ab14, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 posterior.

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

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

La Figura 40 demuestra una reducción de la vasodilatación obtenida administrando el anticuerpo Ab6 a

diferentes concentraciones después de la administración de capsaicina en un modelo de rata, en relación con un anticuerpo de control, obtenido siguiendo el protocolo del Ejemplo 7 posterior.

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

La FIG. 42 muestra el efecto de Ab2 en un modelo de dolor neuropático. Se indujo alodinia mecánica mediante cirugía de Chung (ligamiento del nervio espinal L5/L6), y se comparó el grado de sensibilidad entre animales tratados con Ab2 (barras sombreadas) y animales de control (barras rellenas). Los valores mayores indican menos sensibilidad. La sensibilidad promedio fue similar el día 13 (antes de la administración de Ab2) pero mejoró los días 14 y 17. Las barras de error indican el error típico de la media. La FIG. 43 muestra el efecto analgésico de Ab2 y morfina. La sensibilidad al dolor se evaluó por el tiempo de retirada de la cola (eje y, segundos) para animales a los que se administró morfina (cuadrados vacíos), Ab2 (10 mg/kg, triángulos rellenos) o vehículo (control negativo, círculos vacíos). Los animales desarrollaron tolerancia a la morfina y mostraron tiempos de retirada de la cola similares a animales de control el día 4. Por el contrario, los animales tratados con Ab2 mostraron una mejora sostenida de tiempo de retirada de la cola a lo largo del transcurso del experimento (hasta el día 7). La mejora de los animales tratados con Ab2 fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$ ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett, comparación con vehículo, indicado por asteriscos). Las barras de error indican el error típico de la media.

La FIG. 44 muestra el efecto analgésico dependiente de la dosificación de Ab2. El día 0 (después del primer ensayo de tiempo de retirada de la cola), se administró a las ratas anticuerpo Ab2 a una dosificación de 1 mg/kg (cuadrados rellenos), 3 mg/kg (triángulos invertidos rellenos) o 10 mg/kg (triángulos hacia arriba rellenos) o un vehículo (círculos vacíos) o anticuerpo de control negativo (cuadrados vacíos). El tiempo de retirada de la cola de ratas en respuesta a un estímulo térmico doloroso se evaluó diariamente (tiempos mayores indican insensibilidad relativa al dolor). El tiempo de retirada de la cola aumentó de una manera dependiente de la dosificación por la administración de Ab2. Los asteriscos indican aumentos estadísticamente significativos del tiempo de retirada de la cola ($p < 0,05$ ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett, en comparación con vehículo). Las barras de error indican el error típico de la media. La FIG. 45 muestra el efecto analgésico de Ab2 en combinación con morfina, y cuando se retira la morfina después de la aparición de tolerancia a la morfina. El día 0 (después del primer ensayo de tiempo de retirada de la cola), se administró a las ratas anticuerpo Ab2 a una dosificación de 10 mg/kg (cuadrados rellenos y triángulos rellenos) o vehículo (círculos vacíos). Se administró después a las ratas diariamente morfina administrada los días 1 a 10 (cuadrados rellenos) o solamente los días 1 a 4 (triángulos rellenos). El tiempo de retirada de la cola aumentó inicialmente mucho en los ratones tratados con morfina, pero se redujo los días posteriores lo que indica tolerancia a la morfina. Sin embargo, en los ratones de los que se retiró la morfina después del día 4 el tiempo de retirada de la cola aumentó y permaneció elevado entre los días 5 y 8. Las barras de error indican el error típico de la media. La FIG. 46 muestra el efecto de Ab2 en un modelo de rata de dolor visceral. El dolor visceral se cuantificó midiendo el umbral de distensión colónica (valores mayores indican menos sensibilidad) para animales sin tratamiento previo (barra vacía) o animales tratados con TNBS para provocar hipersensibilidad colónica crónica que recibieron un anticuerpo de control negativo (barras rellenas) o Ab2 (barras sombreadas). La hipersensibilidad se alivió en 27 % por los animales tratados con Ab2 y el umbral de distensión mejoró significativamente por la administración de Ab2 ($p < 0,05$ ensayo de t de Student, comparación con TNBS + grupo de control negativo). Las barras de error indican el error típico de la media.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

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

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP): Como se usa en el presente documento, CGRP abarca no

solamente las siguientes secuencias de aminoácidos de CGRP-alfa de *Homo sapiens* y CGRP-beta de *Homo sapiens* disponibles de American Peptides (Sunnyvale CA) y Bachem (Torrance, CA): CGRP-alfa: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 281), en donde la fenilalanina N-terminal está amidada; CGRP-beta: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKS NFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 282), en donde la fenilalanina N-terminal está amidada; pero también cualquier forma unida a membrana de estas secuencias de aminoácidos de CGRP, así como mutantes (mutiense), variantes de corte y empalme, isoformas, ortólogos, homólogos y variantes de esta secuencia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mutado que confiere en una célula la incapacidad de crecer por células que no tienen el gen de tipo silvestre; y similares. Los marcadores adecuados incluyen, pero sin limitación: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; y similares.

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

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

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

- Los ácidos nucleicos están "unidos operativamente" cuando se colocan en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN para una secuencia señal está unido operativamente al ADN para un polipéptido si se expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o
- 35 potenciador está unido operativamente a una secuencia codificante si afecta a la transcripción de la secuencia. En general, "unido operativamente" significa que las secuencias de ADN que se unen son contiguas, y, en el caso de un líder secretor, contiguas y en el marco de lectura. Sin embargo, no es necesario que los potenciadores sean contiguos. Se consigue unión mediante ligamiento en sitios de restricción convenientes o como alternativa mediante un método de PCR/recombinación con el que están familiarizados los expertos en la materia (Gateway^R Technology; Invitrogen, Carlsbad California). Si tales sitios no existen, los adaptadores o conectores de oligonucleótidos sintéticos se utilizan de acuerdo con la práctica convencional.
- 40

- Los promotores son secuencias no traducidas localizadas cadena arriba (5') del codón de inicio de un gen estructural (en general a una distancia de 100 a 1000 pb) que controlan la transcripción y traducción de secuencias de ácido
- 45 nucleico particulares con las que están unidas de forma operativa. Dichos promotores se clasifican en varias clases: promotores inducibles, constitutivos y reprimibles (que aumentan los niveles de transcripción en respuesta a la ausencia de un represor). Los promotores inducibles pueden iniciar niveles aumentados de transcripción de ADN bajo su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, por ejemplo, la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio de temperatura.
- 50

- El fragmento de promotor de levadura también puede actuar como el sitio para recombinación homóloga e integración del vector de expresión en el mismo sitio en el genoma de levadura; como alternativa se usa un marcador de selección como el sitio para recombinación homóloga. Se describe la transformación de *Pichia* en Cregg *et al.* (1985) *Mol. Cell. Biol.* 5:3376-3385.
- 55

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

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

levadura.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las expresiones "*proteína deseada*" o "*anticuerpo deseado*" se usan indistintamente y se refieren en general a un anticuerpo parental específico de una diana, es decir, CGRP o un anticuerpo quimérico o humanizado o una parte de unión del mismo procedente de él como se describe en el presente documento. Se pretende que el término "anticuerpo" incluya cualquier estructura molecular que contenga cadena polipeptídica con una forma específica que se ajuste a y reconozca un epítipo, donde una o más interacciones de unión no covalente estabilizan el complejo entre la estructura molecular y el epítipo. La molécula de anticuerpo arquetípica es la inmunoglobulina, y todos los tipos de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, etc., de todas las fuentes, por ejemplo ser humano, roedor, conejo, vaca, oveja, cerdo, perro, otros mamíferos, pollo, otras aves, etc., se consideran "anticuerpos". Una fuente preferida para producir anticuerpos útiles como material de partida es los conejos. Se han descrito numerosas secuencias codificantes de anticuerpos; y otras pueden plantearse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de los mismos incluyen anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos y otros anticuerpos de mamíferos no humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos monocatenarios (tales como scFv), anticuerpos de camellos, nanocuerpos, IgNAR (anticuerpos monocatenarios procedentes de tiburones), productos inmunofarmacéuticos pequeños modulares (SMIP), y fragmentos de anticuerpos tales como Fab, Fab', F(ab')₂ y similares. Véase Streltsov VA, *et al.*, Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. Nov 2005;14(11):2901-9. Epub 30 sep 2005; Greenberg AS, *et al.*, A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 9 mar 1995;374(6518):168-73; Nuttall SD, *et al.*, Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. Ago 2001;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, *et al.*, Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 3 Jun 1993;363(6428):446-8; Gill DS, *et al.*, Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. Dic 2006; 17(6):653-8. Epub 19 oct 2006.

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

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

objeto polipéptidos que se han modificado usando técnicas biológicas moleculares ordinarias para mejorar su resistencia a la degradación proteolítica o para optimizar las propiedades de solubilidad o para hacerlos más adecuados como un agente terapéutico.

- 5 Los anticuerpos quiméricos pueden prepararse mediante medios recombinantes combinando las regiones de cadena ligera y pesada variable (V_L y V_H), obtenidas de células productoras de anticuerpos de una especie con las regiones de cadena ligera y pesada constante de otra.

10 Habitualmente los anticuerpos quiméricos utilizan regiones variables de roedor o conejo y regiones constantes humanas, para producir un anticuerpo con dominios predominantemente humanos. La producción de dichos anticuerpos quiméricos es bien conocida en la técnica, y puede conseguirse mediante medios convencionales (como se describe, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos n.º 5.624.659). Se contempla además que las regiones constantes humanas de anticuerpos quiméricos pueden seleccionarse de regiones constantes IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

15 Los anticuerpos humanizados se diseñan mediante ingeniería genética para contener aun más dominios de inmunoglobulina de tipo humano, e incorporan solo las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo procedente de animal. Esto se lleva a cabo examinando cuidadosamente la secuencia de los bucles hipervariables de las regiones variables del anticuerpo monoclonal, y ajustándolas a la estructura de las cadenas de anticuerpos humanos. Aunque es aparentemente complejo, el proceso es sencillo en la práctica. Véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos n.º 6.187.287.

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

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

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

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

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

65 Se usan vectores para introducir una sustancia ajena, tal como ADN, ARN o proteína, en un organismo o célula

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

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

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

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

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

Las expresiones "región determinante de complementariedad", "región hipervariable", o "CDR" se refieren a una o más de las regiones hipervariables o determinantes de la complementariedad (CDR) halladas en las regiones variables de las cadenas ligera o pesada de un anticuerpo (Véase Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Estas expresiones incluyen las regiones hipervariables definidas por Kabat *et al.* ("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., *et al.*, US Dept. of Health and Human Services, 1983) o los bucles hipervariables en estructuras tridimensionales de anticuerpos (Chothia y Lesk, J Mol. Biol. 196 901-917 (1987)). Las CDR en cada cadena se mantienen en proximidad estrecha por las regiones marco conservadas y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno. En las CDR hay aminoácidos específicos que se han descrito como las regiones determinantes de la selectividad (SDR) que representan los restos de contacto críticos utilizados por la CDR en la interacción anticuerpo-antígeno (Kashimiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)).

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

de un anticuerpo.

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

5 Anticuerpo Ab1

Un ejemplo de la presente descripción incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVV

10 KR (SEQ ID NO: 1).

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

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

15 (SEQ ID NO: 2).

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

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNT
YYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS

20 (SEQ ID NO: 3).

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

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNT
YYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

25 NO: 4).

La descripción contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; y SEQ ID NO: 7 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 1 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 2, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; y SEQ ID NO: 10 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones

hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la descripción, los anticuerpos de la descripción o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

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

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

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

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

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

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

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

Anticuerpo Ab2

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 11).

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

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

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGIN
 DNTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVT
 VSS (SEQ ID NO: 13).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGIN
 DNTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVT
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 14).

La descripción contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 11 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 12, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO: 20 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 14, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la descripción, los anticuerpos de la descripción o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

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

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

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

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

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

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

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

Anticuerpo Ab3

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGKVEIK
R (SEQ ID NO: 21).

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGGKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 22).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGIN
DNTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLV
VSS (SEQ ID NO: 23).

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

5

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGIN
DNTYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLV
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTC
PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 24).

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Anticuerpo Ab4

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

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVV
VKR (SEQ ID NO: 31).

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

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

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

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYMNVWRQAPGKGLEWIGVIGINGAT
YYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 33).

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

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGAT
 YYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
 SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
 NO: 34).

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

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

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

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

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

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

En un ejemplo adicional particularmente preferente de la descripción, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab4, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 31 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 33. Este ejemplo de la descripción contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 31 y/o la SEQ ID NO: 33 en dicho Fab

conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

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

10 Anticuerpo Ab5

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWEYQQKPGKVPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 41).

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWEYQQKPGKVPKQLIYDASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 42).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
GATYYASWAKGRFTISRDNSTTKVYLQMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLT
VSS (SEQ ID NO: 43).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGIN
GATYYASWAKGRFTISRDNSTTKVYLQMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
EVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 44).

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

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

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

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

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

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

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

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

Anticuerpo Ab6

La presente invención proporciona un anticuerpo anti CGRP humano que comprende un polipéptido de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 52 y un polipéptido de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54. En un ejemplo, la descripción incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWEYQKPGKVPKQLIYDASTL
 ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK
 R (SEQ ID NO: 51).

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

5

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWEYQKPGKVPKQLIYDASTL
 ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
 VTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 (SEQ ID NO: 52).

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

10

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSIGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGIVGIN
 GATYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRADTAIFYFCARGDIWGQGTLLV
 VSS (SEQ ID NO: 53).

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

15

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSIGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGIVGIN
 GATYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRADTAIFYFCARGDIWGQGTLLV
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCKTHTC
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 54).

20

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

25

La descripción también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En un

ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 51 o la SEQ ID NO: 52. En otro ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 53 o la SEQ ID NO: 54.

En un ejemplo adicional de la descripción, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 51 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 52.

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

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

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

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

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

Anticuerpo Ab7

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

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFKGSQSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVV
VKR (SEQ ID NO: 61).

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

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNNYLA WYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
 ASGVSSRFKGS GSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDC FVFGGGTEVV
 VKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDS TSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 (SEQ ID NO: 62).

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

5

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGING
 RTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS
 (SEQ ID NO: 63).

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

10

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGING

 RTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSA
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP
 VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ
 ID NO: 64).

15

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

20

25

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

30

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

ligera de la SEQ ID NO: 62.

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

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

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

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

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

Anticuerpo Ab8

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 71).

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 72).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHMQWVRQAPGKGLEWVGVVGIN
 GRITYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLV
 VSS (SEQ ID NO: 73).

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

5

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHMQWVRQAPGKGLEWVGVVGIN
 GRITYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLV
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 74).

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Anticuerpo Ab9

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

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTL
ASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVV
VKR (SEQ ID NO: 81).

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

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

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

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKT
YYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDWGPGLVTVSS
(SEQ ID NO: 83).

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

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKT
 YYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDWGPGLTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
 SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
 NO: 84).

La descripción contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; y SEQ ID NO: 87 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 82, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; y SEQ ID NO: 90 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otro ejemplo de la descripción, los anticuerpos de la descripción o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.

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

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

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

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

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

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

conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

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

10 Anticuerpo Ab10

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL

ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK

15 R (SEQ ID NO: 91).

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL

ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20 (SEQ ID NO: 92).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVG VIGSD

GKTTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR GDIWGQGT LVT

25 VSS (SEQ ID NO: 93).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSD
 GKTTYATWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDWGGQTLVT
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHC
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 94).

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

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

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

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

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

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

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

conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

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

10 Anticuerpo Ab11

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

QVLTQTASPVSPAUGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLA
SGVSSRFKGSSTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVV
KR (SEQ ID NO: 101).

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

QVLTQTASPVSPAUGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLA
SGVSSRFKGSSTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 102).

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

QSLEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGK
RYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 103).

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

QSLEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGK
 RYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSAS
 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
 L DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
 NO: 104).

- La descripción contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; y SEQ ID NO: 107 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 102, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; y SEQ ID NO: 110 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas.
- En otro ejemplo de la descripción, los anticuerpos de la descripción o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.
- La descripción también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En un ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 101 o la SEQ ID NO: 102. En otro ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 103 o la SEQ ID NO: 104.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; y SEQ ID NO: 107 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 102.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; y SEQ ID NO: 110 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104.
- La descripción también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; y SEQ ID NO: 107) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; y SEQ ID NO: 110) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103.
- En un ejemplo particularmente preferente de la descripción, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Ab11, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 104, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.
- En un ejemplo adicional particularmente preferente de la descripción, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab11, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 103. Este ejemplo de la descripción

contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 101 y/o la SEQ ID NO: 103 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

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

Anticuerpo Ab12

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 111).

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 112).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGN
GKRYIASWAKGRFTISRDN SKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO: 113).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGN
 GKRYIASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVT
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTC
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 114).

- La descripción contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; y SEQ ID NO: 117 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; y SEQ ID NO: 120 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas.
- En otro ejemplo de la descripción, los anticuerpos de la descripción o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.
- La descripción también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En un ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 111 o la SEQ ID NO: 112. En otro ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 113 o la SEQ ID NO: 114.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; y SEQ ID NO: 117 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; y SEQ ID NO: 120 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114.
- La descripción también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; y SEQ ID NO: 117) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; y SEQ ID NO: 120) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113.
- En un ejemplo particularmente preferente de la descripción, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Ab12, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 112 y SEQ ID NO: 114, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.
- En un ejemplo adicional particularmente preferente de la descripción, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab12, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 113. Este ejemplo de la descripción contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 111 y/o la SEQ ID NO: 113 en dicho Fab

conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

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

10 Anticuerpo Ab13

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

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKL
ASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVV
15 KR (SEQ ID NO: 121).

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

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKL
ASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQE

20

SVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 122).

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

25

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGIIYNGDG
STYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVTVS
S (SEQ ID NO: 123).

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

30

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGD
 GSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLTVTV
 SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP
 PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNATKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
 AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 124).

- La descripción contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124, o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas.
- En otro ejemplo de la descripción, los anticuerpos de la descripción o fragmentos de los mismos comprenden, o como alternativa consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena pesada variable y ligera variable, y las secuencias de cadena pesada y ligera expuestas anteriormente, incluyendo todas ellas.
- La descripción también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad de unión con CGRP. En un ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 121 o la SEQ ID NO: 122. En otro ejemplo de la descripción, los fragmentos de anticuerpo de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 123 o la SEQ ID NO: 124.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130 que corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124.
- La descripción también contempla fragmentos de anticuerpos que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes fragmentos de anticuerpos: la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121; la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123; las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121; y las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130) de la región de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123.
- En un ejemplo particularmente preferente de la descripción, el anticuerpo anti CGRP quimérico es Abl3, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 122 y SEQ ID NO: 124, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.
- En un ejemplo adicional particularmente preferente de la descripción, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Abl3, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123. Este ejemplo de la descripción contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 121 y/o la SEQ ID NO: 123 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

- 5 En un ejemplo de la descripción descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Abl3. En otro ejemplo de la descripción, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab13 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab14

- 10 En un ejemplo, la descripción incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión con CGRP y que poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia expuesta a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK
R (SEQ ID NO: 131).

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

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDESTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 132).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVG VIGSD
GKTTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR GDIWGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO: 133).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVG VIGSD
GKTTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR GDIWGQGT LVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTC
PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 134).

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

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

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

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

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

En un ejemplo particularmente preferente de la descripción, el anticuerpo anti CGRP humanizado es Abl4, que comprende, o como alternativa que consiste en, SEQ ID NO: 132 y SEQ ID NO: 134, y que tiene al menos una de las actividades biológicas expuestas en el presente documento.

En un ejemplo adicional particularmente preferente de la descripción, los fragmentos de anticuerpo comprenden, o como alternativa consisten en, fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Abl4, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 131 y la secuencia de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 133. Este ejemplo de la descripción contempla además adiciones, supresiones y variantes de la SEQ ID NO: 131 y/o la SEQ ID NO: 133 en dicho Fab conservando al mismo tiempo la especificidad de unión por CGRP.

En un ejemplo de la descripción descrita en el presente documento (posteriormente), Pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Abl4. En otro ejemplo de la descripción, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Abl4 o fragmentos Fab de los mismos mediante expresión en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris*.

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

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 (SEQ ID NO: 283).

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TTPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
 TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

 TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 GK (SEQ ID NO: 284).

En otro ejemplo, la descripción contempla un anticuerpo anti CGRP aislado que comprende una secuencia
 10 polipeptídica de V_H seleccionada de: SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o una
 variante de las mismas; y que comprende además una secuencia polipeptídica de V_L seleccionada de: SEQ ID NO:
 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas, en donde uno o más de los
 restos de marco conservado (restos FR) en dicho polipéptido V_H o V_L se ha sustituido con otro resto de aminoácido
 15 dando como resultado un anticuerpo anti CGRP que se une específicamente con CGRP. La descripción contempla
 formas humanizadas y quiméricas de estos anticuerpos. Los anticuerpos quiméricos pueden incluir un Fc procedente
 de regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13,
 IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 o IgG19.

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

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

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

Los anticuerpos o fragmentos de los mismos también pueden modificarse químicamente para proporcionar ventajas
 35 adicionales tales como aumento de la solubilidad, estabilidad y tiempo en circulación (semivida *in vivo*) del
 polipéptido, o reducción de la inmunogenicidad (véase Patente de los Estados Unidos N.º 4.179.337). Los restos
 químicos para derivatización pueden seleccionarse de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol,
 copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico y similares. Los
 anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden modificarse en posiciones aleatorias en la molécula, o en
 40 posiciones predeterminadas en la molécula y pueden incluir uno, dos, tres o más restos químicos unidos.

El polímero puede tener cualquier peso molecular y puede ser ramificado o no ramificado. Para polietilenglicol, el
 peso molecular preferido es de entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 100 kDa (indicando el término
 "aproximadamente" que en preparaciones de polietilenglicol, algunas moléculas pesarán más, algunas menos, que
 45 el peso molecular indicado) para facilidad en la manipulación y fabricación. Pueden usarse otros tamaños,
 dependiendo del perfil terapéutico deseado (por ejemplo, la duración de la liberación sostenida deseada, los efectos,

si los hubiera, en la actividad biológica, la facilidad de la manipulación, el grado o la falta de antigenicidad y otros efectos conocidos del polietilenglicol para una proteína terapéutica o análogo). Por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10.000, 10.500, 11.000, 11.500, 12.000, 12.500, 13.000, 13.500, 14.000, 14.500, 15.000, 15.500, 16.000, 16.500, 17.000, 17.500, 18.000, 18.500, 19.000, 19.500, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000 o 100.000 kDa. Se describen polietilenglicoles ramificados, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N.º 5.643.575; Morpurgo *et al.*, Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev *et al.*, Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); y Caliceti *et al.*, Bioconjug. Chem. 10:638-646 (1999).

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

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

Como alternativa, los anticuerpos o fragmentos de los mismos pueden tener semividas *in vivo* aumentadas mediante fusión con albúmina (incluyendo, pero sin limitación, con albúmina de suero humano recombinante o fragmentos o variantes de la misma (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.º 5.876.969, expedida el 2 de marzo de 1999, patente de EP 0 413 622 y patente de los Estados Unidos n.º 5.766.883, expedida el 16 de junio de 1998)) u otras proteínas sanguíneas en circulación tales como transferrina o ferritina. En una realización preferida, los polipéptidos y/o anticuerpos de la presente invención se fusionan con la forma madura de albúmina de suero humano (es decir, aminoácidos 1-585 de albúmina de suero humano como se muestra en las FIG. 1 y 2 de la patente de EP 0 322 094). La invención también abarca polinucleótidos que codifican proteínas de fusión.

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

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

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

Otros agentes citotóxicos incluyen ribonucleasas citotóxicas como se describen en Goldenberg en la patente de los Estados Unidos N.º 6.653.104. Las realizaciones de la invención también se refieren a radioinmunoconjugados donde un radionúclido que emite partículas alfa o beta se acopla de forma estable al anticuerpo, o fragmentos de unión a antígeno del mismo, con o sin el uso de un agente formador de complejos. Dichos radionúclidos incluyen

5 emisores beta tales como fósforo-32 (^{32}P), escandio-47 (^{47}Sc), cobre-67 (^{67}Cu), galio-67 (^{67}Ga), itrio-88 (^{88}Y), itrio-90 (^{90}Y), yodo-125 (^{125}I), yodo-131 (^{131}I), samario-153 (^{153}Sm), lutecio-177 (^{177}Lu), renio-186 (^{186}Re) o renio-188 (^{188}Re), y emisores alfa tales como astatina-211 (^{211}At), plomo-212 (^{212}Pb), bismuto-212 (^{212}Bi) o -213 (^{213}Bi) o actinio-225 (^{225}Ac).

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

15 Los ejemplos descritos en el presente documento incluyen además equivalentes que son sustancialmente homólogos de los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, diacuerpos, SMIP, anticuerpos de camellos, nanocuerpos, IgNAR, polipéptidos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Estos pueden contener, por ejemplo, mutaciones de sustituciones conservativas, (es decir, la sustitución de uno o más aminoácidos por aminoácidos similares). Por ejemplo, la sustitución conservativa se refiere a la sustitución de un

20 aminoácido con otro en la misma clase general, por ejemplo, un aminoácido ácido con otro aminoácido ácido, un aminoácido básico con otro aminoácido básico, o un aminoácido neutro por otro aminoácido neutro. Se conoce bien en la técnica lo que se entiende por una sustitución de aminoácidos conservativa.

En otro ejemplo, la descripción contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos 90 % o mayor homología de secuencias con una cualquiera o más de las secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Más preferentemente, la descripción contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos 95 % o mayor homología de secuencias, aún más preferentemente al menos 98 % o mayor homología de secuencias y aún más preferentemente al menos 99 % o mayor homología de secuencias con una cualquiera o más de las secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR expuestas en el presente documento. Los expertos habituales en la materia conocen bien métodos para determinar la homología entre secuencias de ácido nucleico y aminoácidos.

25

30

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

35

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

40

45

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

50

55 **Realizaciones ejemplares adicionales de la invención**

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

60

65

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

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

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

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

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

En otro ejemplo, la descripción también se dirige a un anticuerpo anti CGRP aislado o fragmento de anticuerpo que comprende una o más de las CDR contenidas en las secuencias polipeptídicas de V_H seleccionadas de: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o una variante de las mismas, y/o una o más de las CDR contenidas en las secuencias polipeptídicas de V_L seleccionadas de: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas.

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

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

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

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

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

En otra realización, la enfermedad se selecciona de migrañas (con o sin aura), pérdida de peso, cáncer o tumores,

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

En otra realización de la invención, la enfermedad es dolor de cáncer que surge de neoplasia o de cáncer preferentemente seleccionado de uno o más de: adenocarcinoma en tejido glandular, blastoma en tejido embrionario de órganos, carcinoma en tejido epitelial, leucemia en tejidos que forman células sanguíneas, linfoma en tejido linfático, mieloma en médula ósea, sarcoma en tejido conectivo o de soporte, cáncer suprarrenal, linfoma relacionado con SIDA, anemia, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores carcinoides, cáncer de cuello uterino, quimioterapia, cáncer de colon, citopenia, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer hepatobiliar, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma, no Hodgkin, tumores del sistema nervioso, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de hueso, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario, tumores que metastatizan al hueso, tumores que se infiltran en el nervio y víscera hueca, tumores cerca de estructuras neurales. Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor visceral, preferentemente dolor visceral que surge de cáncer pancreático y/o metástasis en el abdomen. Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor somático, preferentemente dolor somático debido a uno o más de cáncer de hueso, metástasis en el hueso, dolor postquirúrgico, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario.

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

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

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

En un ejemplo no limitante de la descripción, otro agente terapéutico o régimen incluye Taxol (paclitaxel) o sus derivados, compuestos de platino tales como carboplatino o cisplatino, antrocinclinas tales como doxorubicina,

agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo o etopósido.

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

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

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

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

Polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpos anti CGRP

Anticuerpo Ab1

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

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA

CACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 141).

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

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CACAGTTCACCTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA
ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 142).

5 En otro ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 3:

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

10 En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTACGCCTGGGACACCCCTGAC
 ACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGT
 CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATG
 ATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCC
 TCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
 CACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCG
 TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCA
 AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
 CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
 GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
 CAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGT
 CAGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
 CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
 GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
 CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
 AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
 GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
 CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
 AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
 CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 144).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 145; SEQ ID NO: 146; y SEQ ID NO: 147 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 1 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 2.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149; y SEQ ID NO: 150 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la

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

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

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

Anticuerpo Ab2

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

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

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 152).

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

5

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGTCATTGGT
ATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153).

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

10

14:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
 GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
 GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGTCATTGGTATCA
 ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGA
 GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
 CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG
 CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
 CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
 TTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
 GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
 GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCG
 TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
 CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 154).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 155; SEQ ID NO: 156; y SEQ ID NO: 157 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 11 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 12.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 158; SEQ ID NO: 159; y SEQ ID NO: 160 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 14.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la

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

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

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

Anticuerpo Ab3

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 161).

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 162).

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

5

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

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

10

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGAGTCATTGGTATCA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA

GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
 CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
 CGTGACACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
 CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCCAAATCT
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
 ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
 GACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGT
 CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
 AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGGCAGCCC
 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 164).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; y SEQ ID NO: 167 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 168; SEQ ID NO: 169; y SEQ ID NO: 170 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 23 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 161 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; el polinucleótido SEQ ID NO: 162 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22; el polinucleótido SEQ ID NO: 163 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 23; el polinucleótido SEQ ID NO: 164 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; y SEQ ID NO: 167) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera

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

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

10 pesada de la SEQ ID NO: 24.

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

Anticuerpo Ab4

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

30

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACCTGATCTATGATGCA
TCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 171).

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

35

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACCTGATCTATGATGCA
TCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTA

CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
 GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
 GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
 TAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
 AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
 CTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
 AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
 GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 172).

5 En otro ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 33:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCC
 TGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACT
 GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATT
 AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAA
 AACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACA
 CGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGCACCCTCGTC
 ACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173).

10 En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
 ACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGT
 CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATG
 GTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACC
 TCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
 CACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGCACCCTCGTCACCG
 TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCA
 AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
 CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA

CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
 GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
 CAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
 CAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
 CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
 GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
 CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGGCAGCCCCGAG
 AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
 GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
 CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
 AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
 CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 174).

- 5 En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleótídicas de SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32.
- 10 En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleótídicas de SEQ ID NO: 178; SEQ ID NO: 179; y SEQ ID NO: 180 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34.
- 15 La descripción también contempla secuencias polinucleótídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleótídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 171 que codifica la secuencia variable de
- 20 cadena ligera de la SEQ ID NO: 31; el polinucleótido SEQ ID NO: 172 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32; el polinucleótido SEQ ID NO: 173 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 33; el polinucleótido SEQ ID NO: 174 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera
- 25 de la SEQ ID NO: 32; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 178; SEQ ID NO: 179; y SEQ ID NO: 180) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34.
- 30 En un ejemplo preferente de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab4, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab4 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 172 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 32 y el polinucleótido SEQ ID NO: 174 que codifica la secuencia de cadena

pesada de la SEQ ID NO: 34.

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

15 Anticuerpo Ab5

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

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

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC

AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 182).

En otro ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 43:

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

5

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

10

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGGCTGGAGTGGGTCTGGAGTCATTGGTATTA
ATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
TTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG

GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
 GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
 TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
 CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 184).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; y SEQ ID NO: 187 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 181 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 41; el polinucleótido SEQ ID NO: 182 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42; el polinucleótido SEQ ID NO: 183 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43; el polinucleótido SEQ ID NO: 184 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; y SEQ ID NO: 187) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44.
- En un ejemplo preferente de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab5, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab5 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 182 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42 y el polinucleótido SEQ ID NO: 184 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44.
- Otro ejemplo de la descripción contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamífero tales como CHO, NSO, HEK-293, o en sistemas fúngicos, de insecto o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura *Pichia*. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris*. En un ejemplo de la descripción descrita en el presente documento (posteriormente), pueden producirse fragmentos Fab mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab5 después de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un hospedador adecuado. En otro ejemplo de la descripción, pueden producirse anticuerpos anti CGRP tales como Ab5 o fragmentos Fab de los mismos

mediante expresión de polinucleótidos de Ab5 en células de mamífero tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. Las especies de *Pichia* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris*.

5

Anticuerpo Ab6

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

10

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

15 En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de la SEQ ID NO: 52:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTG
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 192).

20 En otro ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 53:

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

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
 GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTG
 GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGTCATTGGTATTA
 ATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
 GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
 CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
 CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
 CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCT
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
 ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT

CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
 AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 194).

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

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

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

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

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

Anticuerpo Ab7

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

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

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACCTTG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 201).

5

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

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACCTTG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 202).

10

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

15

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

En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de la SEQ ID NO:

5 64:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCT
GACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAAT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGTATT
AATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAG
AACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTCCCCCTGGCACCCCTCC
TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCG
TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG
TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCACTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
AGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCC

GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ
ID NO: 204).

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

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

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

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

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

Anticuerpo Ab8

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

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

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

5

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACCTACCTTG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA
GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTAC
TGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA
ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA
AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG
AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 212).

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

10

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGC
AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGT
ATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213).

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

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
 GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATG
 GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGTCGTTGGTATCA
 ATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
 GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
 CACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
 CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
 CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
 TTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
 GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
 GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
 TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
 CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT

CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID NO: 214).

5

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

10

En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias

polinucleotídicas de SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 219; y SEQ ID NO: 220 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 73 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 74.

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

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

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

Anticuerpo Ab9

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

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
 CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACACTACCTA
 GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
 GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGA
 CACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACT
 ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAG
 45 GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 221).

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

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTGAGAGGCAGTGGATCTGGGA
CACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA
ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 222).

5 En otro ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 83:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCTGGGACACCCC
TGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGT
GGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGT
GATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAA
GACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGGACCCTCGTC
ACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223).

10 En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
 ACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGT
 CCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTGATG
 GTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAGACC
 TCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
 CACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGGACCCTCGTCACCG
 TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCA
 AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
 CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
 CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
 GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
 CAAAACCTCACACATGCCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
 CAGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCC
 CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
 GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
 ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
 CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
 AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
 GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG
 CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
 AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
 CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 224).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 225; SEQ ID NO: 226; y SEQ ID NO: 227 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 82.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; y SEQ ID NO: 230 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 84.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la

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

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

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

Anticuerpo Ab10

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

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

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 232).

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

5

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

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

10

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
 GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
 GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTG
 ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGA
 GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
 CACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG
 CGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
 CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
 TTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
 GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
 GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
 TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC
 CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 234).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 236; y SEQ ID NO: 237 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 92.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 239; y SEQ ID NO: 240 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 94.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la

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

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

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

Anticuerpo Ab11

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

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCA
CAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACCTACCTAG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241).

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

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCA
 CAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACCTACCTAG
 CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
 TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
 ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
 CTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
 GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
 GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
 TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
 AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
 CTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
 AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
 GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 242).

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

5

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

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

10

104:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGAC
 ACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTATATGCAATGGGT
 CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGAATG
 GTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC

TCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCA
AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC
CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA
CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 244).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 246; y SEQ ID NO: 247 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 102.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; y SEQ ID NO: 250 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 241 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 101; el polinucleótido SEQ ID NO: 242 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 102; el polinucleótido SEQ ID NO: 243 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 103; el polinucleótido SEQ ID NO: 244 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO:

246; y SEQ ID NO: 247) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 102; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; y SEQ ID NO: 250) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 104.

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

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

25 Anticuerpo Ab12

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

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

En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena
35 ligera de la SEQ ID NO: 112:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACCTACCTA
GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA

CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG
 AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
 GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
 TAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
 AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
 CTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
 AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
 GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 252).

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

5

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
 CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTACATGC
 AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGTCATTGGT
 GTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTC
 CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
 AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
 CTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253).

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

10

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
 GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTACATGCAATG
 GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGGAGTCATTGGTGTGA
 ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGA
 GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
 CACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG

CGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
 CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC
 TTGTGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
 GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
 GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
 TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
 CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 254).

- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112.
- En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 259; y SEQ ID NO: 260 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114.
- La descripción también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento. En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpos: el polinucleótido SEQ ID NO: 251 que codifica la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 111; el polinucleótido SEQ ID NO: 252 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112; el polinucleótido SEQ ID NO: 253 que codifica la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 113; el polinucleótido SEQ ID NO: 254 que codifica la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114; polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112; y polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 259; y SEQ ID NO: 260) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 114.
- En un ejemplo preferente de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tienen especificidad de unión por CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab12, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab12 de longitud completa comprenden, o como alternativa consisten en, el polinucleótido SEQ ID NO: 252 que codifica la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 112 y el polinucleótido SEQ ID NO: 254 que codifica la secuencia de

cadena pesada de la SEQ ID NO: 114.

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

15 Anticuerpo Ab13

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

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAG
ACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCC
TTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGA
TGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTG
GGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGACGTGTGACGATGCTGCCACTT
ACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTGCTTTCCGCCGGA
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 261).

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

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAG
 ACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCC
 TTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGA
 TGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGTGGCGGTGGGTCTG
 GGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTT
 ACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTCCTTCGCCGGA
 GGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC
 CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
 AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT
 CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
 ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC
 ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACA
 AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 262).

En otro ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 123:

5

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

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

10

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGAC
 ACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTGCACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGT
 CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAATGGTG
 ATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAA
 ACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACAC
 GGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGGCCCGGGCACCCTCGT
 CACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC
 CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
 ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
 GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
 GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
 GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG

ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
 GACCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
 CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
 AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 264).

- 5 En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 266; y SEQ ID NO: 267 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 122.
- 10 En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 124.
- 15

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

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

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

Anticuerpo Ab14

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

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

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

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
 GAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACCTACCTA
 GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
 ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC
 AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA
 CTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
 AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
 GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
 TAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
 AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
 CTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
 AAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
 GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 272).

5 En otro ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 133:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT
 CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGC
 AATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTGGAGTCATTGGT
 AGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
 CAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTG
 AGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACC
 CTCGTACCCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 273).

10 En un ejemplo de la descripción, los polinucleótidos de la descripción comprenden, o como alternativa consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de la SEQ ID NO: 134:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
 GAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATG
 GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGAGTCATTGGTAGTG
 ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
 GACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
 CACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
 CGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
 CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
 TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCT
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG
 ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT

CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
 AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
 ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTC
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 274).

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

- 10 En un ejemplo adicional de la descripción, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión con CGRP comprenden, o como alternativa consisten en, una o más de las secuencias polinucleotídicas de SEQ ID NO: 278; SEQ ID NO: 279; y SEQ ID NO: 280 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones determinantes de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia

variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 133 o la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 134.

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

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

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

En un ejemplo, la descripción se dirige a un polinucleótido aislado que comprende un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de anticuerpo V_H anti CGRP seleccionada de las SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o que codifica una variante del mismo en donde al menos un resto de marco conservado (resto FR) se ha sustituido con un aminoácido presente en la posición correspondiente en un polipéptido V_H de anticuerpo anti CGRP de conejo o una sustitución de aminoácido conservativa.

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

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

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

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

La descripción contempla además vectores que comprenden las secuencias polinucleotídicas que codifican las

secuencias polipeptídicas de cadena pesada y ligera variables, así como las regiones determinantes de complementariedad individuales (CDR o regiones hipervariables), como se expone en el presente documento, así como células hospedadoras que comprenden dichas secuencias de vector. En un ejemplo de la descripción, la célula hospedadora es una célula de levadura. En otro ejemplo de la descripción, la célula hospedadora de levadura pertenece al género *Pichia*.

Exploración y aislamiento de linfocitos B

En un ejemplo, la presente descripción contempla la preparación y el aislamiento de una población clonal de linfocitos B específicos de antígeno que pueden usarse para aislar al menos una célula específica de antígeno de CGRP, que puede usarse para producir un anticuerpo monoclonal contra CGRP, que es específico de un antígeno de CGRP deseado, o una secuencia de nucleótidos correspondiente a dicho anticuerpo. Se enseñan métodos para preparar y aislar dicha población clonal de linfocitos B específicos de antígeno, por ejemplo, en la publicación de patente de los Estados Unidos n.º US 2007/0269868 de Carvalho-Jensen *et al.* También se enseñan en el presente documento en los ejemplos métodos para preparar y aislar dicha población clonal de linfocitos B específicos de antígeno. Se conocen en la técnica métodos para "enriquecer" una población celular por tamaño o densidad. Véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos 5.627.052. Estas etapas pueden usarse además del enriquecimiento de la población celular por especificidad de antígeno.

Métodos para humanizar anticuerpos

En otro ejemplo, la presente descripción contempla métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos. Se enseñan métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos que pueden aplicarse a anticuerpos anti CGRP, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º US 2009/0022659 de Olson *et al.*, y en la patente de los Estados Unidos n.º 7.935.340 de Garcia-Martinez *et al.*

Métodos para producir anticuerpos y fragmentos de los mismos

En otra realización, la presente invención contempla métodos para producir anticuerpos anti CGRP según la invención. Se enseñan métodos para producir anticuerpos anti CGRP y fragmentos de los mismos secretados de cepas poliploides, preferentemente diploides o tetraploides de levadura competente para apareamiento, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º US 2009/0022659 de Olson *et al.*, y en la patente de los Estados Unidos n.º 7.935.340 de Garcia-Martinez *et al.*

Otros métodos para producir anticuerpos son bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, son bien conocidos ahora en la técnica métodos para producir anticuerpos quiméricos (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N.º 4.816.567 de Cabilly *et al.*; Morrison *et al.*, P.N.A.S. Estados Unidos, 81:8651-55 (1984); Neuberger, M.S. *et al.*, Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. *et al.*, Nature, 312:643-46 (1984)).

Del mismo modo, otros métodos para producir anticuerpos humanizados son ahora bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, patentes de los Estados Unidos N.º 5.530.101, 5.585.089, 5.693.762 y 6.180.370 de Queen *et al.*; patentes de los Estados Unidos N.º 5.225.539 y 6.548.640 de Winter; patentes de los Estados Unidos N.º 6.054.297, 6.407.213 y 6.639.055 de Carter *et al.*; patente de los Estados Unidos n.º 6.632.927 de Adair; Jones, P.T. *et al.*, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., *et al.*, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M., *et al.*, Science, 239:1534-36 (1988).

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

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

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

La célula hospedadora puede transfectarse conjuntamente con los dos vectores de expresión descritos

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

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

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

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

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

Ensayos de exploración

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

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

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

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

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

La invención también se dirige a un método de captura de imágenes *in vivo* que detecta la presencia de células que expresan CGRP que comprende administrar una cantidad eficaz para el diagnóstico de una composición de diagnóstico. Dicha captura de imágenes *in vivo* es útil para la detección o captura de imágenes de tumores o metástasis que expresan CGRP, por ejemplo, y puede ser útil como parte de un programa de planificación para el

diseño de un protocolo de tratamiento de cáncer eficaz. El protocolo de tratamiento puede incluir, por ejemplo, uno o más de radiación, quimioterapia, terapia de citocinas, terapia génica y terapia de anticuerpos, así como un anticuerpo anti CGRP o fragmento del mismo.

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

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

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

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

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

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

cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario, tumores que metastatizan al hueso, tumores que se infiltran en el nervio y víscera hueca, tumores cerca de estructuras neurales. Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor visceral, preferentemente dolor visceral que surge de cáncer pancreático y/o metástasis en el abdomen.

5 Preferentemente además el dolor de cáncer comprende dolor somático, preferentemente dolor somático debido a uno o más de cáncer de hueso, metástasis en el hueso, dolor postquirúrgico, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario.

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

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

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

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

La expresión "analgésico opioide" en el presente documento se refiere a todos los fármacos, naturales o sintéticos, con acciones similares a la morfina. Los analgésicos opioides sintéticos y semisintéticos son derivados de cinco
45 clases químicas de compuesto: fenantrenos; fenilheptilaminas; fenilpiperidinas; morfinaos; y benzomorfanos, todos los cuales están dentro del alcance de la expresión. Los analgésicos opioides ejemplares incluyen codeína, dihidrocodeína, diacetilmorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oximorfona, alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, fentanilo, sufentanilo, meperidina, metadona, nalbufina, propoxifeno y pentazocina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 El término "AINE" se refiere a un compuesto antiinflamatorio no esteroideo. Los AINE se clasifican según su capacidad para inhibir ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 y ciclooxigenasa 2 son dos isoformas principales de ciclooxigenasa y la mayoría de AINE convencionales son inhibidores mixtos de las dos isoformas. La mayoría de AINE convencionales quedan dentro de una de las siguientes cinco categorías estructurales: (1) derivados de ácido
55 propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, naprosyn, diclofenaco y ketoprofeno; (2) derivados de ácido acético, tales como tolmetina y sulindaco; (3) derivados de ácido fenámico, tales como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; (4) derivados de ácido bifenilcarboxílico, tales como diflunisal y flufenisal; y (5) oxicams, tales como piroxim, sudoxicam e isoxicam. Se ha descrito otra clase de AINE que inhibe selectivamente ciclooxigenasa 2. Se han descrito inhibidores de Cox-2, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos n.º 5.616.601; 5.604.260;
60 5.593.994; 5.550.142; 5.536.752; 5.521.213; 5.475.995; 5.639.780; 5.604.253; 5.552.422; 5.510.368; 5.436.265; 5.409.944; y 5.130.311. Determinados inhibidores de COX-2 ejemplares incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), rofecoxib, MK-966, nabumetona (profármaco para 6-MNA), nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; o combinaciones de los mismos.

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

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

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

Administración

En una realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP de la invención, así como combinaciones de dichos anticuerpos, deben administrarse a un sujeto a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 100,0 mg/kg de peso corporal del sujeto receptor. En una realización preferida de la invención, los anticuerpos anti CGRP de la invención, así como combinaciones de dichos anticuerpos, deben administrarse a un sujeto a una concentración de aproximadamente 0,4 mg/kg de peso corporal del sujeto receptor. En una realización preferida de la invención, los anticuerpos anti CGRP de la invención, así como combinaciones de dichos anticuerpos, deben administrarse a un sujeto receptor con una frecuencia de una vez cada veintiséis semanas o menos, tal como una vez cada dieciséis semanas o menos, una vez cada ocho semanas o menos, una vez cada cuatro semanas o menos, una vez cada dos semanas o menos, una vez cada semana o menos, o una vez al día o menos.

Los fragmentos Fab pueden administrarse cada dos semanas o menos, cada semana o menos, una vez al día o menos, múltiples veces al día y/o cada pocas horas. En un ejemplo de la descripción, un paciente recibe fragmentos Fab de 0,1 mg/kg a 40 mg/kg al día proporcionados en dosis divididas de 1 a 6 veces al día, o en una forma de liberación sostenida, eficaz para obtener resultados deseados.

Debe entenderse que la concentración del anticuerpo o Fab administrado a un paciente dado puede ser mayor o menor que las concentraciones de administración ejemplares expuestas anteriormente.

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

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP de la invención, así como combinaciones de dichos anticuerpos, deben administrarse a un sujeto en una formulación farmacéutica.

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

En una realización de la invención, los anticuerpos anti CGRP de la invención, así como combinaciones de dichos anticuerpos, pueden administrarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos. Dichos agentes

activos incluyen agentes analgésicos, antihistamínicos, antipiréticos, antiinflamatorios, antibióticos, antivíricos y anticitocinas. Los agentes activos incluyen agonistas, antagonistas y moduladores de TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN- α , IFN- γ , BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), Hepcidina, incluyendo anticuerpos reactivos contra cualquiera de los anteriores, y anticuerpos reactivos contra cualquiera de sus receptores. Los agentes activos también incluyen, pero sin limitación, Ácidos 2-arilpropiónicos, Aceclofenaco, Acemetacina, Ácido acetilsalicílico (aspirina), Alclofenaco, Alminoprofeno, Amoxiprina, Ampirona, Ácidos arilalcanoicos, Azapropazona, Benorilato, Benoxaprofeno, Bromfenaco, Carprofeno, Celecoxib, Salicilato de magnesio de colina, Clofezona, Inhibidores de COX-2, Dexibuprofeno, Dexketoprofeno, Diclofenaco, Diflunisal, Droxicam, Etenzamida, Etodolaco, Etoricoxib, Faislamina, ácidos fenámicos, Fenbufeno, Fenoprofeno, Ácido flufenámico, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ibuproxam, Indometacina, Indoprofeno, Kebuzona, Cetoprofeno, Ketorolaco, Lomoxicam, Loxoprofeno, Lumiracoxib, Salicilato de magnesio, Ácido meclofenámico, Ácido mefenámico, Meloxicam, Metamizol, Salicilato de metilo, Mofebutazona, Nabumetona, Naproxeno, Ácidos N-arilntranílicos, Factor de crecimiento nervioso (NGF), Oxametacina, Oxaprozina, Oxicams, Oxifenbutazona, Parecoxib, Fenazona, Fenilbutazona, Fenilbutazona, Piroxicam, Piroprofeno, profenos, Proglumetacina, Derivados de pirazolidina, Rofecoxib, Salicilato de salicilo, Salicilamida, Salicilatos, Sustancia P, Sulfinpirazona, Sulindaco, Suprofen, Tenoxicam, Ácido tiaprofénico, Ácido tolfenámico, Tolmetina y Valdecocixib.

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

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

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas normalmente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La invención contempla que la composición farmacéutica esté presente en forma liofilizada. La

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

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

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

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

Estos y otros cambios pueden realizarse en la invención a la luz de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, no debe interpretarse que los términos utilizados limiten la invención a las realizaciones específicas desveladas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones. En consecuencia, la invención no está limitada por la divulgación, sino que en su lugar el alcance de la invención debe determinarse completamente por las siguientes reivindicaciones.

La invención puede ponerse en práctica de formas distintas a las descritas particularmente en la descripción y ejemplos anteriores. Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la invención a la luz de las enseñanzas anteriores y, por lo tanto, están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Determinadas enseñanzas relacionadas con la humanización de anticuerpos monoclonales procedentes de conejo y modificaciones de secuencia preferidas para mantener afinidad de unión a antígeno se desvelaron en la solicitud internacional N.º PCT/US2008/064421, correspondiente a la Publicación Internacional n.º WO/2008/144757, titulada "Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies", presentada el 21 de mayo de 2008.

Se desvelaron determinadas enseñanzas relacionadas con la producción de anticuerpos o fragmentos de los mismos usando levadura competente para apareamiento y métodos correspondientes en la solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 11/429.053, presentada el 8 de mayo de 2006, (publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º US2006/0270045).

Se desvelan determinados polinucleótidos y polipéptidos de anticuerpos de CGRP en el listado de secuencias que acompaña la presente presentación de solicitud de patente.

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

Ejemplos

Ejemplo 1 Preparación de anticuerpos que se unen con CGRP

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

Estrategia de inmunización

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

Evaluación del título de selección de anticuerpos

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

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

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

Recogida de tejidos

- Una vez que se hubieron establecido los títulos aceptables, se sacrificaron los conejos. Se recogieron el bazo, ganglios linfáticos y sangre completa y se procesaron de la siguiente manera:
- 60 El bazo y los ganglios linfáticos se procesaron en una única suspensión celular disociando el tejido y presionando a través de una malla de alambre estéril a 70 μ m (Fisher) con un émbolo de una jeringa de 20 cm³. Las células se recogieron en PBS. Las células se lavaron dos veces por centrifugación. Después del último lavado, la densidad celular se determinó mediante azul de tripano. Las células se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos; el sobrenadante se descartó. Las células se resuspendieron en el volumen apropiado de dimetil sulfoxido al 10 % (DMSO, Sigma) en FBS (Hyclone) y se distribuyeron a 1 ml/vial. Los viales se almacenaron a -70 °C en una cámara de congelación lenta durante 24 horas y se almacenaron en nitrógeno líquido.

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

Selección de linfocitos B, enriquecimiento y condiciones de cultivo

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

a) El siguiente protocolo se usó para Ab1 y Ab13

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

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

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

Para los protocolos tanto a) como b) se aplicó lo siguiente: Tras el lavado, se volvieron a suspender las células en 500 µl de FACS y se apartaron. Se preclaró una columna MACS® MS (Miltenyi Biotec, Auburn CA) con 500 ml de PBF en un soporte magnético (Miltenyi). Se aplicó la suspensión celular a la columna a través de un prefiltro, y se recogió la fracción sin unir. La columna se lavó con 2,5 ml de tampón PBF. La columna se retiró del soporte magnético y se colocó en un tubo eppendorf de 1,5 ml limpio, estéril. Se añadió 1 ml de tampón a la parte superior de la columna y se recogieron células con selección positiva. El rendimiento y la viabilidad de la fracción celular positiva se determinaron mediante tinción con azul de tripano. La selección positiva produjo un promedio de 1 % de la concentración celular de partida.

Se estableció una exploración celular piloto para proporcionar información sobre niveles de siembra para el cultivo. Las placas se sembraron a 10, 25, 50, 100 o 200 linfocitos B enriquecidos/pocillo. Además, cada pocillo contenía 50.000 células/pocillo de células EL-4.B5 (5.000 Rads) y un nivel apropiado de sobrenadante de linfocitos T de conejo activado (véase publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 20070269868)(que varía de 1-5 % dependiendo de la preparación) en medio RPMI modificado alto en glucosa a un volumen final de 250 µl/pocillo. Los cultivos se incubaron durante 5 a 7 días a 37 °C en CO₂ 4 %.

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

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

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

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

Aislamiento de linfocitos B específicos de antígeno

- 10 Las placas que contenían pocillos de interés se retiraron de -70 °C, y las células de cada pocillo se recuperaron usando cinco lavados de 200 microlitros de medio (RPMI completo al 10 %, BME 55 µM) por pocillo. Las células recuperadas se sedimentaron mediante centrifugación y el sobrenadante se retiró cuidadosamente. Las células sedimentadas se resuspendieron en 100 µl de medio. Para identificar células que expresan anticuerpos, se recubrieron perlas magnéticas de estreptavidina (dynabeads M280, Invitrogen) con una combinación de CGRPα humano biotinilado tanto N como C terminal. Se optimizaron lotes de CGRPα biotinilados individuales mediante dilución en serie. Después se mezclaron cien microlitros que contenían aproximadamente 4x10E7 perlas recubiertas con las células resuspendidas. A esta mezcla se añadieron 15 microlitros de FITC-IgG H&L de cabra anticonejo (Jackson ImmunoResearch) diluido 1:100 en medio.
- 15
- 20 Se retiraron veinte microlitros de suspensión de células/perlas/H&L anticonejo y se distribuyeron gotas de 5 microlitros en un portaobjetos de vidrio de un pocillo previamente tratado con Sigmacote (Sigma) que suman de 35 a 40 gotas por portaobjetos. Se usó una barrera impermeable de aceite de parafina (JT Baker) para sumergir las gotas, y el portaobjetos se incubó durante 90 minutos a 37 °C en un incubador de CO2 al 4 % en la oscuridad.
- 25 Pueden identificarse linfocitos B que producen anticuerpo mediante el anillo fluorescente alrededor producido por la secreción de anticuerpos, reconocimiento del antígeno biotinilado asociado a perlas y posterior detección por el reactivo de detección de IgG fluorescente. Una vez que se hubo identificado una célula de interés, esta se recuperó mediante un micromanipulador (Eppendorf). La célula individual que sintetiza y exporta el anticuerpo se transfirió a un tubo de microcentrífuga, se congeló usando hielo seco y se almacenó a -70 °C.
- 30

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

- Se recuperaron secuencias de anticuerpos usando un método basado en RT-PCR combinado de un linfocito B aislado individual. Se diseñaron cebadores que contienen enzimas de restricción para hibridar en regiones conservadas y constantes de los genes de inmunoglobulina diana (pesada y ligera), tales como secuencias de inmunoglobulina de conejo, y se usó una recuperación de PCR anidada de dos etapas para amplificar la secuencia de anticuerpo. Se analizaron amplicones de cada pocillo para recuperación e integridad de tamaño. Los fragmentos resultantes se digieren después con AluI para identificación de la clonalidad de secuencia. Las secuencias idénticas presentaron un patrón de fragmentación común en sus análisis electroforéticos. Los fragmentos de amplicón de cadena pesada y ligera originales se digirieron usando los sitios de enzimas de restricción contenidos en los cebadores de PCR y se clonaron en un vector de expresión. Se amplificó y purificó vector que contenía fragmentos de ADN subclonados. La secuencia de las cadenas pesadas y ligeras subclonadas se verificaron antes de la expresión.
- 35
- 40

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

- Para determinar la especificidad de antígeno y las propiedades funcionales de anticuerpos recuperados de linfocitos B específicos, se transfectaron vectores que conducían la expresión de las secuencias de cadena pesada y ligera emparejadas deseadas en células HEK-293.
- 50

Reconocimiento de antígenos de anticuerpos recombinantes mediante ELISA

- Para caracterizar anticuerpos expresados recombinantes por su capacidad para unirse con CGRPα humano, se ensayaron soluciones que contenían anticuerpos mediante ELISA. Todas las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente. En resumen, se recubrieron placas Immulon IV (Thermo Scientific) con una solución que contiene CGRPα (1 µg/ml en PBS) durante 2 horas. Después se lavaron placas recubiertas con CGRPα tres veces en tampón de lavado (PBS, Tween-20 0,05 %). Las placas se bloquearon después usando una solución de bloqueo (PBS, gelatina de piel de pescado 0,5 %, Tween-20 0,05 %) durante aproximadamente una hora. La solución de bloqueo se retiró después y las placas se incubaron después con una serie de diluciones del anticuerpo que se ensaya durante aproximadamente una hora. Al final de esta incubación, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado y se incubó adicionalmente con un anticuerpo secundario que contenía solución (fragmento F(ab')2 affinipure de cabra anti IgG humano conjugado con peroxidasa, específico de fragmento Fc (Jackson ImmunoResearch) durante aproximadamente 45 minutos y se lavó tres veces. En ese punto se añadió una solución de sustrato (sustrato de TMB peroxidasa, BioRx) y se incubó durante 3 a 5 minutos en la oscuridad. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución que contenía HCl (0,5 M) y la placa se leyó a 450 nm en un lector de placas.
- 55
- 60
- 65

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

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

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

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

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

Ejemplo 2: Producción enzimática de fragmentos Fab

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

Ejemplo 3 Expresión de células de levadura

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

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

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

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

una transferencia de Southern final para confirmar los números de copias de genes de cadena pesada y ligera. Se seleccionó un clon que expresaba el anticuerpo de interés usando biosensores de Proteína A de interferometría de biocapas para supervisar la expresión (Octet, ForteBio).

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

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

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

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

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

Ejemplo 5 Métodos para humanizar anticuerpos

Se han descrito previamente métodos para humanizar anticuerpos en la patente de los Estados Unidos N.º 7935340 expedida. En algunos casos, es necesaria una determinación de si se requieren restos de marco conservado de conejo adicionales para mantener la actividad. En algunos casos, los anticuerpos humanizados aún requieren que se conserven algunos restos de marco conservado de conejo críticos para minimizar la pérdida de afinidad o actividad. En estos casos, es necesario cambiar aminoácidos de marco conservado individuales o múltiples de secuencias de línea germinal humana de vuelta a los aminoácidos de conejo originales para tener actividad deseada. Estos cambios se determinan experimentalmente para identificar qué restos de conejo son necesarios para conservar la afinidad y actividad. Este es ahora el final de la secuencia de aminoácidos humanizada de cadena pesada y ligera variable.

Ejemplo 6 Inhibición de unión de CGRP con su receptor celular

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

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

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

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

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

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

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

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

Se realizaron experimentos para evaluar la eficacia potencial de la administración de un anticuerpo anti CGRP en la continencia de vejiga y vejiga hiperactiva. La continencia de vejiga es un equilibrio entre el cierre uretral y la actividad del músculo detrusor, y la vejiga hiperactiva es una afección caracterizada por urgencia, incontinencia urinaria, frecuencia y nocturia. Algunos indicios aislados indicados en la bibliografía sugieren que CGRP puede estar implicado en la continencia de vejiga y puede correlacionarse con y quizás desempeñar un papel en la patología de la enfermedad de vejiga hiperactiva. En consecuencia, se esperó que los anticuerpos anti CGRP de la invención, especialmente dada su alta afinidad con CGRP, ayudaran potencialmente a prevenir o aliviar esta afección en ocasiones debilitante. (Las pruebas de que CGRP puede desempeñar un papel en vejiga hiperactiva incluyen el hecho de que CGRP está presente en el tracto urinario, DRG y médula espinal (Wharton *et al.*, 1986 Neurosci (3):727). Además, los aferentes de fibra C son críticos para transportar impulsos implicados en la micción a la médula espinal (Yoshida *et al.*, 2011 J Pharmacol Sci (112):128) y estas fibras se ven afectadas por CGRP. Además, se ha indicado que la administración intravesical de Botox suprime CGRP y reduce significativamente el intervalo entre contracciones en un modelo de dolor de vejiga inducido por ácido acético (Chuang *et al.*, 2004 J Urol (172):1529; Chuang *et al.*, 2009 J Urol (182):786)). Por otra parte, se ha indicado recientemente que la administración de un anticuerpo anti CGRP supuestamente reduce el número de contracciones de vejiga en modelo de vejiga hiperactiva inducida por aguarrás (solicitud de patente de PCT WO 2011/024113 de Pfizer)).

Materiales y MétodosAnimales:

Se suministraron ratas Sprague-Dawley hembra (247 - 299 g) (Charles River Laboratories, Saint Germain sur l'Arbresle, Francia) al laboratorio 5 días antes de los experimentos para aclimatarse a las condiciones de laboratorio. Se alojaron 3 por jaula (tamaño de jaulas de polipropileno de tipo E: 1032 cm²) y se les proporcionó alimento (Teklad 2016 global rodents, Harlan, 03800 Gannat, Francia) y agua a voluntad. El lecho de serrín (Souralit 2912 plus, Souralit, 17080 Girona, España) para jaulas de roedores se cambió dos veces a la semana. La temperatura del animalario (20 ± 2 °C) se mantuvo con un ciclo de luz-oscuridad alternante de 12/12 horas (fase de luz 7 am: 7 pm) y la humedad relativa se mantuvo a 40-70 %.

Equipamiento de laboratorio

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

Sustancias de ensayo

Anticuerpo anti CGRP de ensayo (Ab3)
Anticuerpo de control negativo (anticuerpo anti digitoxina).

Reactivos químicos

Se obtuvo solución salina fisiológica (NaCl 0,9 %) (lote n.º 11043411, CAS n.º 7647-14-5) de B-Braun mediante Centravet (Lapalisse, Francia).

Sustancias anestésicas

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

Grupos experimentales

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

Diseño del estudioProcedimiento experimental

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

Experimento cistométrico

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

Al final de los experimentos cistométricos, los animales se sacrificaron mediante una inyección letal (1 ml) de pentobarbital sódico (54,7 mg/ml) (CAS n.º 76-74-4) seguido de dislocación cervical.

Parámetros cistométricos

Los parámetros cistométricos medidos fueron:

Amplitud de micción (AM), es decir presión entre la presión umbral y presión máxima de micción (mmHg), Intervalo entre contracciones (IEC), es decir tiempo entre dos micciones posteriores (s), Frecuencia de micción (FM), es decir número de contracciones de micción/15 min (picos/15 min).

Criterios de exclusión

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

Análisis de resultados

Para cada rata, se calcularon valores para AM e IEC como la media de las últimas cuatro o cinco micciones durante

infusión de solución salina. Se calcularon valores para FM como la media de micciones obtenidas para dos intervalos de 15 minutos durante la infusión de solución salina.

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

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

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

Resultados:

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

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

Ejemplo de referencia 9 Alivio de dolor neuropático en ratas

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

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

Métodos

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

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

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

El día 0, los animales se sometieron a un procedimiento de ligamiento de nervios espinales. Todas las cirugías se realizaron en condiciones asépticas. Antes de las cirugías, las ratas se anestesiaron. La región de la espalda se afeitó y se preparó para cirugía aséptica. Las ratas se colocaron en decúbito prono y se realizó una incisión justo a la izquierda de la línea media en la región L4 - S2. Los músculos paraespinales izquierdos se separaron de las apófisis espinosas (L4 - S2). La articulación facetaria L6-S1 se cortó y la apófisis transversa se recortó ligeramente para proporcionar espacio para acceder al nervio espinal L4 y L5. Los nervios espinales L5 y L6 izquierdos se aislaron y ligaron con suturas de seda de 6,0. La incisión se cerró después con material de sutura apropiado y grapas de heridas cutáneas. Después de la operación, se administró solución de Ringer con lactato (3,0 - 5,0 ml) mediante inyección subcutánea a los animales.

Todos los animales en los Grupos 1 y 2 recibieron un ensayo de von Frey los días -4 o -1, 13, 14 y 17. La medición el día 13 se tomó antes de la dosis. El ensayo de von Frey para alodinia mecánica evalúa las propiedades antinociceptivas de compuestos analgésicos. En este ensayo, los animales se habituaron en primer lugar a la cámara de ensayo de modo que estuvieran lo suficientemente calmados para que se evaluara su umbral del dolor. Un especialista clínico desconocedor de los grupos de tratamiento aplicó una ligera presión a la pata trasera

izquierda de la rata usando una serie de filamentos de nailon calibrados (filamentos de von Frey) de diámetro en aumento. Los filamentos se presionaron perpendicularmente contra la superficie ventral de la pata hasta que se doblaron. Cuando se consideran dolorosos, la rata responde retirando la pata. La alodinia umbral se determinó usando el método de arriba abajo de Chaplan (Chaplan *et al.*, J Neurosci Methods, 53:55-63, 1994), que proporciona la fuerza precisa para la retirada para cada rata usando una escala psicofísica de ensayo.

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

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

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

Resultados

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

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

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

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

Materiales y Métodos

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

Anticuerpo de CGRP de ensayo: Ab2

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

Compuesto analgésico: Morfina

Procedimientos de respuesta de retirada de la cola: El tiempo (segundos) necesario para inducir una respuesta de retirada de la cola inducida por calor radiante focalizado se midió como el umbral del dolor en grupos de 10 ratas macho procedentes de Sprague Dawley que pesaban 150 ± 20 g. El ensayo basal para la respuesta de retirada de la cola se realizó el día 0. Las ratas que tienen una respuesta de retirada de la cola de 3-5 segundos se incluyeron en el estudio y se asignaron a grupos de tratamiento equilibrados basándose en respuestas de retirada de la cola basales. Se usó un corte de 15 segundos para evitar el daño tisular.

Desarrollo de tolerancia a la morfina

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

respuesta de retirada de la cola una vez al día 30 min después de la dosis matinal.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los resultados de estas comparaciones se resumen en la Figura 45. Los animales tratados con Ab2 que recibieron una dosis diaria de morfina durante todo el experimento mostraron tolerancia a la morfina y después del día 5 el tiempo de retirada de la cola se había reducido casi hasta el nivel de animales de control tratados con vehículo. Por el contrario, en animales tratados con Ab2 que recibieron morfina solamente hasta el día 4, el tiempo de retirada de la cola mejoró el día 5 y permaneció mejorado hasta el día 8. Los resultados sugieren que la administración de un anticuerpo anti CGRP puede tener efectos analgésicos incluso después de la aparición de tolerancia a la morfina, que puede ser más pronunciada tras la retirada de la morfina.

Ejemplo de referencia 13 Alivio de dolor visceral en ratas

Los pacientes que padecen síndrome del intestino irritable (SII) demuestran un umbral sensorial visceral más bajo para la distensión de globo colorrectal (Ritchie, Gut, 1973, 14:125-32). Se ha sugerido que en SII hay una mayor sensibilidad al dolor del eje cerebro-intestino, con un patrón normal de activación. Se ha mostrado previamente que la inyección de ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS) en el colon proximal provocó hipersensibilidad colónica

crónica, medida en ratas conscientes por un umbral de dolor reducido en respuesta a distensión colónica (Diop *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 302:1013-22). Esta hipersensibilidad crónica se encontró en el colon distal no inflamado y persistió durante 21 días. Imitó determinadas características de SII y de este modo puede usarse como un modelo para explorar experimentalmente los aspectos patofisiológicos de este trastorno. Este ensayo se usa para

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

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

Métodos

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

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

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

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

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

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

Siete días (D7) después de la inyección de TNBS, la sensibilidad colónica se evaluó midiendo la presión intracolónica necesaria para inducir una respuesta conductual durante la distensión colónica debida al inflado de un globo introducido en el colon. Los ensayos fueron realizados por un experimentador desconocedor del tratamiento. Esta respuesta se caracteriza por una elevación de la parte trasera del cuerpo del animal y una contracción abdominal claramente visible correspondiente a contracciones graves (Al Chaer *et al.*, Gastroenterology 2000, 119:1276-1285) y se usó como un marcador del dolor (Bourdu *et al.*, Gastroenterology. 2005;128, 1996-2008). El globo (5 cm) se insertó por vía intrarrectal de una manera mínimamente invasiva hasta 10 cm desde el ano de animales despiertos en ayunas (24 h) y el catéter se pegó con cinta a la base de la cola. Las ratas se colocaron después en la mitad de una caja de plexiglás y el catéter se conectó a un aparato barostático electrónico. Después de un periodo de aclimatación de 30 min con el globo insertado, la presión colónica se aumentó gradualmente en etapas de 5 mmHg cada 30 s desde 5 hasta 75 mmHg (punto de corte) hasta que se demostró comportamiento de dolor. Se realizaron cuatro determinaciones, 30 min, 50 min, 70 min y 90 min después de la inserción del globo.

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

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

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

5 Resultados

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

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

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> KOVACEVICH, BRIAN ROBERT
GARCIA-MARTINEZ, LEON F.
OLSON, KATIE
DUTZAR, BENJAMIN H.
BILLGREN, JENS J.
LATHAM, JOHN A.
MITCHELL, DANIELLE M.
MCNEILL, PATRICIA DIANNE
JANSON, NICOLE M.
LOOMIS, MARIA-CRISTINA

<120> COMPOSICIONES ANTI-CGRP Y USO DE LAS MISMAS

<130> 67858.730302

<150> 61/488.660

<151> 20/05/2011

<160> 284

<170> PatentIn versión 3.5

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

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 1

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 2

<211> 219

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 2

ES 2 715 001 T3

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
 65 70 75 80
 Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 3

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 3

ES 2 715 001 T3

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 4

<211> 439

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 4

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

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

<210> 5
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 5

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 6
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 6

ES 2 715 001 T3

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

5
<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 7

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

10
<210> 8
<211> 5
<212> PRT
15 <213> Oryctolagus cuniculus
<400> 8

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

20
<210> 9
<211> 16
<212> PRT
25 <213> Oryctolagus cuniculus
<400> 9

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

30 <210> 10
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
35 <400> 10

Gly Asp Ile
1

40 <210> 11
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
<400> 11

ES 2 715 001 T3

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

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50

55

60

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

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

Arg

<210> 12

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 12

ES 2 715 001 T3

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 13
 <211> 111
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 13

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

5

<210> 14

<211> 441

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15 <400> 14

ES 2 715 001 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Leu	Ser	Ser	Tyr	20	25	30	
Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Gly	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Asp	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	50	55	60	
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	65	70	75	80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	85	90	95	
Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	100	105	110	
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	115	120	125	
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	130	135	140	
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	145	150	155	160
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	165	170	175	
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	180	185	190	
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	195	200	205	
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	210	215	220	

ES 2 715 001 T3

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

<210> 15
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus

 <400> 15

ES 2 715 001 T3

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 16

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 16

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1

5

10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 17

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

1

5

10

20

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

25

<400> 18

Ser Tyr Tyr Met Gln

1

5

30

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

35

<400> 19

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1

5

10

15

40

<210> 20

<211> 3

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

45

<400> 20

Gly Asp Ile

1

ES 2 715 001 T3

<210> 21
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

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

<400> 21

10

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95

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

Arg

<210> 22
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 22

ES 2 715 001 T3

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 23

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 715 001 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 23

5

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

<210> 24

<211> 441

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15

<400> 24

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 180 185 190
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
 195 200 205
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285
 Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 340 345 350
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 370 375 380
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 385 390 395 400
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 405 410 415
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

ES 2 715 001 T3

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

5 <210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 25

10 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
15 <213> Oryctolagus cuniculus
<400> 26

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

20 <210> 27
<211> 13
<212> PRT
25 <213> Oryctolagus cuniculus
<400> 27

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

30 <210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
35 <400> 28

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

40 <210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 29

45 Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 30
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus

5

<400> 30

Gly Asp Ile

1

10

<210> 31
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 31

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
 65 70 75 80

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

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

Arg

20

<210> 32
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

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

ES 2 715 001 T3

<400> 32

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ser	1	5	10	15
Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	His	Asn	Thr	20	25	30	
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu	35	40	45	
Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Val	Gln	65	70	75	80
Cys	Asn	Asp	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Thr	85	90	95	
Asn	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys	100	105	110	
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	115	120	125	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	130	135	140	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	145	150	155	160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	165	170	175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	180	185	190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						210	215		

5 <210> 33
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 715 001 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 33

5

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

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 34

<211> 439

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15

<400> 34

ES 2 715 001 T3

Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Pro	1	5	10	15
Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr	Tyr	20	25	30	
Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	35	40	45	
Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly	50	55	60	
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met	65	70	75	80
Thr	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	85	90	95	
Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	100	105	110	
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	115	120	125	

ES 2 715 001 T3

Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
130						135					140				
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
145					150					155					160
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
				165					170					175	
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
			180					185					190		
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
	195						200					205			
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
	210					215					220				
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
225					230					235					240
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
			245						250					255	
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
			260					265					270		
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
	275						280					285			
Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
	290					295					300				
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
305					310					315					320
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
				325					330					335	
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
			340					345					350		
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
	355						360					365			
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys

ES 2 715 001 T3

370

375

380

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 35
<211> 13
5 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 35

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

10

15 <210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 36

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

20

25 <210> 37
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 37

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

30 <210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

35 <400> 38

ES 2 715 001 T3

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

5
<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 39

10 Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

15
<210> 40
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 40

20 Gly Asp Ile
1

<210> 41
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 41

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 42

<211> 219

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 42

ES 2 715 001 T3

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
 85 90 95
 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 43
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 43

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

5

<210> 44

<211> 441

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15 <400> 44

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1				5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr		
			20					25					30				
Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
Gly	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys		
	50					55					60						
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu		

ES 2 715 001 T3

65					70						75				80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala
			100					105					110		
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser
		115					120					125			
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe
	130					135					140				
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly
145					150					155					160
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu
				165					170					175	
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr
			180					185					190		
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg
		195					200					205			
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
	210					215					220				
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
225					230					235					240
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
				245					250					255	
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
			260					265					270		
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
		275					280					285			
Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
	290					295					300				
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
305					310					315					320

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 45
<211> 13
5 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 45

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

10
<210> 46
<211> 7
<212> PRT
15 <213> Oryctolagus cuniculus
<400> 46

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

20
<210> 47
<211> 13
<212> PRT
25 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 47

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

5 <210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

10 <400> 48

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

15 <210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

20 <400> 49

Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

25 <210> 50
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 50

Gly Asp Ile
1

30

<210> 51
<211> 113
<212> PRT
35 <213> Secuencia artificial

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

40 <400> 51

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 52

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 52

ES 2 715 001 T3

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	1	5	10	15
Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	His	Asn	Thr	20	25	30	
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu	35	40	45	
Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	65	70	75	80
Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Thr	85	90	95	
Asn	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	100	105	110	
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	115	120	125	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	130	135	140	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	145	150	155	160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	165	170	175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	180	185	190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	210	215							

<210> 53

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 715 001 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 53

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

5

<210> 54

<211> 441

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15 <400> 54

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

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

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

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 55
<211> 13
5 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 55

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 56
<211> 7
10 <212> PRT
15 <213> Oryctolagus cuniculus
<400> 56

ES 2 715 001 T3

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

5
<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 57

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

10

15
<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 58

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

20

25
<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 59

Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

30
35
<210> 60
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 60

Gly Asp Ile
1

40
45
<210> 61
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 61

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 62

<211> 219

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 62

ES 2 715 001 T3

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Ala	Ser	Pro	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ser	1	5	10	15
Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asn	Tyr	Asn	20	25	30	
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu	35	40	45	
Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Gln	65	70	75	80
Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	85	90	95	
Thr	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys	100	105	110	
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	115	120	125	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	130	135	140	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	145	150	155	160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	165	170	175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	180	185	190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	210	215							

<210> 63

<211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 715 001 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 63

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

5

<210> 64

$\langle 211 \rangle$ 440

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15 <400> 64

ES 2 715 001 T3

Gln	Glu	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	
1				5					10					15		
Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Asn	His	
			20					25					30			
Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Val	Val	Gly	Ile	Asn	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	
	50					55					60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	
65					70					75					80	
Met	Thr	Arg	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	
				85					90					95		
Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	
			100					105						110		
Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	
		115					120						125			
Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	
	130					135					140					
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	
145					150					155					160	
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	
				165					170					175		
Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	
			180					185					190			
Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	
		195					200					205				
Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
	210					215					220					

ES 2 715 001 T3

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

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

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

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

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 65

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 65

ES 2 715 001 T3

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 66

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 67
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 67

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

<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 68

Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 69

Val	Val	Gly	Ile	Asn	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 70
<211> 3
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 70

Gly Asp Ile
1

<210> 71
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 715 001 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 71

5

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

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

Arg

<210> 72

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15

<400> 72

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 73

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 73

ES 2 715 001 T3

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

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

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

<210> 74

<211> 441

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 74

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

										165											170											175	
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr																		
			180					185					190																				
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg																		
		195					200					205																					
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro																		
	210					215					220																						
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys																		
225					230					235					240																		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val																		
				245					250					255																			
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr																		
			260					265					270																				
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu																		
	275						280					285																					
Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His																		
	290					295					300																						
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys																		
305					310					315					320																		
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln																		
				325					330					335																			
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met																		
			340					345					350																				
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro																		
		355					360					365																					
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn																		
	370					375					380																						
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu																		
385					390					395					400																		
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val																		
				405					410					415																			

ES 2 715 001 T3

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 75

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 76

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 77

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

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 78

Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 79
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 79

ES 2 715 001 T3

Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 80
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 80

Gly Asp Ile
1

<210> 81
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 81

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 82
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

ES 2 715 001 T3

<400> 82

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ser	1	5	10	15
Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Tyr	Asn	Asn	Asn	20	25	30	
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu	35	40	45	
Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Arg	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Gln	65	70	75	80
Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	85	90	95	
Arg	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys	100	105	110	
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	115	120	125	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	130	135	140	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	145	150	155	160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	165	170	175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	180	185	190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	210	215							

5 <210> 83
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

ES 2 715 001 T3

<400> 83

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

- 5 <210> 84
 <211> 439
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 84

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 115 120 125
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 130 135 140
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 145 150 155 160
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 180 185 190
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 195 200 205
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 210 215 220
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 225 230 235 240
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 245 250 255
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 260 265 270
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 275 280 285
 Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 290 295 300
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 305 310 315 320
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 325 330 335
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 340 345 350
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 355 360 365

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 85

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 86

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 87

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 88

<210> 89
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

ES 2 715 001 T3

<400> 89

Val	Ile	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Thr	Trp	Ala	Lys	Gly
1				5					10					15	

5 <210> 90
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus

10 <400> 90

Gly Asp Ile
 1

15 <210> 91
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 91

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

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

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

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

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

Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
				85					90					95	

Arg	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

Arg

25 <210> 92
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 715 001 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 92

5

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 93

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

ES 2 715 001 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 93

5

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

<210> 94

<211> 441

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 94

15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

ES 2 715 001 T3

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	65	70	75	80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Thr	85	90	95	
Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	100	105	110	
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	115	120	125	
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	130	135	140	
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	145	150	155	160
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	165	170	175	
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	180	185	190	
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	195	200	205	
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	210	215	220	
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	225	230	235	240
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	245	250	255	
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	260	265	270	
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	275	280	285	
Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	290	295	300	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	305	310	315	320

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 95
<211> 13
5 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 95

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 96
<211> 7
15 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 96

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 97
<211> 13
20 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
25 <400> 97

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

ES 2 715 001 T3

<210> 98
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 5
 <400> 98

 Ser Tyr Tyr Met Gln
 1 5

 10 <210> 99
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 15 <400> 99

 Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

 20 <210> 100
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 25 <400> 100

 Gly Asp Ile
 1

 30 <210> 101
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 101

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 102

<211> 219

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 102

ES 2 715 001 T3

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Ala	Ser	Pro	Val	Ser	Pro	Ala	Val	Gly	Ser	1	5	10	15
Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Tyr	Asn	Asn	20	25	30	
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu	35	40	45	
Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Gln	65	70	75	80
Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	85	90	95	
Asn	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys	100	105	110	
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	115	120	125	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	130	135	140	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	145	150	155	160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	165	170	175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	180	185	190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	210	215							

<210> 103
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 2 715 001 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 103

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

5

<210> 104

<211> 439

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15 <400> 104

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

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

260

265

270

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

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 105

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

10

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 106

ES 2 715 001 T3

		Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
		1 5
5	<210> 107	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
10	<400> 107	
	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val	
	1 5 10	
15	<210> 108	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 108	
20	Asn Tyr Tyr Met Gln	
	1 5	
25	<210> 109	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 109	
30	Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly	
	1 5 10 15	
35	<210> 110	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 110	
40	Gly Asp Ile	
	1	
45	<210> 111	
	<211> 113	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético	
	<400> 111	

ES 2 715 001 T3

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 112

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 112

ES 2 715 001 T3

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	1	5	10	15
Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Tyr	Asn	Asn	20	25	30	
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu	35	40	45	
Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	65	70	75	80
Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	85	90	95	
Asn	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	100	105	110	
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	115	120	125	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	130	135	140	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	145	150	155	160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	165	170	175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	180	185	190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	210	215							

<210> 113

<211> 111

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

10 <400> 113

ES 2 715 001 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

<210> 114

<211> 441

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 114

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

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

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 115

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

ES 2 715 001 T3

<400> 115

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

5

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

10

<400> 116

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

15

<210> 117

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

20

<400> 117

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

25

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

30

<400> 118

Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

35

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 119

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

40

<210> 120

<211> 3

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

45

<400> 120

Gly Asp Ile
1

50

<210> 121
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

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

<400> 121

10

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

Arg

<210> 122
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 122

ES 2 715 001 T3

Ala	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Val	Pro	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Glu	Ser	Leu	Tyr	Asn	Asn
			20					25					30		
Asn	Ala	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Arg
		35					40					45			
Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe
	50					55					60				
Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Val
65						70				75					80
Gln	Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gly	Tyr	Arg	Ser	Asp
				85					90					95	
Ser	Val	Asp	Gly	Val	Ala	Phe	Ala	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys
			100					105					110		
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
		115					120					125			
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
	130					135					140				
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
145					150					155					160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
				165					170					175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
			180					185					190		
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
		195					200					205			
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
		210				215									

<210> 123

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 715 001 T3

<400> 123

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

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

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

- 5 <210> 124
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 124

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

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

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

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

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

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

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 715 001 T3

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 125
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 125

Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 126

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 127

Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
1 5 10

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 128

Ser Asn Ala Met Trp
1 5

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 129

ES 2 715 001 T3

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 130
<211> 4
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 130

Asp Leu Asp Leu
1

<210> 131
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 131

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 132
<211> 219
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

5

<400> 132

```

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85          90          95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100         105         110

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 133

<211> 111

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 133

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

<210> 134

<211> 441

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 134

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 100 105 110
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 115 120 125
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 130 135 140
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 145 150 155 160
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 180 185 190
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
 195 200 205
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285
 Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

ES 2 715 001 T3

340

345

350

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 135

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 135

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

10

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 136

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

20

<210> 137

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

25

<400> 137

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

30

<210> 138

<211> 5

ES 2 715 001 T3

<212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 138
 5
 Ser Tyr Tyr Met Gln
 1 5
 <210> 139
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 139
 10
 Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 15
 <210> 140
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 140
 20
 Gly Asp Ile
 1
 25
 <210> 141
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 141
 35
 caagtgctga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca 180
 tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240
 tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300
 tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339
 <210> 142
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 40
 <400> 142
 45

ES 2 715 001 T3

caagtgtgta	cccagactgc	atcccccggtg	tctgcagctg	tgggaagcac	agtcaccatc	60
aattgccagg	ccagtcagag	tgtttatgat	aacaactacc	tagcctggta	tcagcagaaa	120
ccagggcagc	ctcccaagca	actgatctat	tctacatcca	ctctggcatc	tgggggtctca	180
tcgcgggttca	aaggcagtgg	atctggggaca	cagttcactc	tcaccatcag	cgacctggag	240
tgtgccgatg	ctgccactta	ctactgtcta	ggcagttatg	attgtagtag	tgggtgattgt	300
tttgttttcg	goggagggac	cgaggtggtg	gtcaaacgta	cggtggctgc	accatctgtc	360
ttcatcttcc	cgccatctga	tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	tgtgtgcctg	420
ctgaataact	tctatcccag	agaggccaaa	gtacagtgga	aggtggataa	cgccctccaa	480
tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgctctcgaa	600
gtcaccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgttag	660

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

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 143

cagtcgctgg	aggagtccgg	gggtgcgctg	gtcacgcctg	ggacaccct	gacactcacc	60
tgcacagtct	ctggactcga	cctcagtagc	tactacatgc	aatgggtccg	ccaggctcca	120
gggaaggggc	tggaatggat	cggagtcatt	ggtattaatg	ataacacata	ctacgcgagc	180
tgggcgaaag	gccgattcac	catctccaga	gcctcgtcga	ccacggtgga	tctgaaaatg	240
accagtctga	caaccgagga	cacggccacc	tatttctgtg	ccagagggga	catctggggc	300
ccaggcacc	tcgtcaccgt	ctcgagc				327

<210> 144
 <211> 1320
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 144

ES 2 715 001 T3

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180
 tgggcgaaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
 accagtcctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300
 ccaggcacc ctcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggcc tgggctgcct ggtcaaggac 420
 tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac 600
 accaaggtgg acaagagagt tgagccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 840
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg 1020
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
 aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 145

<211> 39

5 <212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 145

caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

10

<210> 146

<211> 21

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

15

<400> 146

tctacatcca ctctggcatc t 21

20

<210> 147

<211> 39

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

ES 2 715 001 T3

	<400> 147		
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgtttgtt	39	
5	<210> 148 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
10	<400> 148 agctactaca tgcaa	15	
15	<210> 149 <211> 48 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 149 gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48	
20	<210> 150 <211> 9 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
25	<400> 150 ggggacatc	9	
30	<210> 151 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
35	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 151		
	caagtgctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60	
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120	
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180	
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240	
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300	
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339	
40	<210> 152 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
45	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 152		

ES 2 715 001 T3

```

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc      60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa      120
ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca      180
tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag      240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt      300
tttgttttgc gcgaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc      360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg      420
ctgaataact tctatccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa      480
tcgggtaact ccagggagag gtgcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc      540
agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa      600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag      660

```

<210> 153
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 153

```

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct      120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataaacac atactacgcg      180
agctgggcga aagggcgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt      240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc      300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc      333

```

<210> 154
 <211> 1326
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 154

ES 2 715 001 T3

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgtgccagc ctgggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg	180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgacctca ccaagggccc atcggctctc	360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg	540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccacg acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggta catgcgtggt ggtggacgtg	780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
cagggtgata ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc	1080
tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aatga	1326

<210> 155
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 155
 caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc

<210> 156
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 156
 tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 157
 <211> 39
 <212> ADN

	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 157	
5	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgtttgtt	39
	<210> 158	
	<211> 15	
	<212> ADN	
10	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 158	
	agctactaca tgcaa	15
	<210> 159	
15	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 159	
20	gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 160	
	<211> 9	
	<212> ADN	
25	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 160	
	ggggacatc	9
30	<210> 161	
	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 161	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtcca	180
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
40	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 162	
	<211> 660	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
50	<400> 162	

ES 2 715 001 T3

caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300
tttggttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 163

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 163

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgag 180
agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 164

<211> 1326

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 164

ES 2 715 001 T3

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataaacac atactacgcg 180
 agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctcca ccaagggccc atcggctctt 360
 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa 960
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 caggtgtaca ccctgcccc atccggggag gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc 1080
 tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac caccgctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
 aaatga 1326

<210> 165

<211> 39

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 165

caggccagtc agagtgtta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 166

<211> 21

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 166

tctacatcca ctctggcatc t 21

5	<210> 167		
	<211> 39		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 167		
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgtttgtt	39	
10	<210> 168		
	<211> 15		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 168		
15	agctactaca tgcaa	15	
20	<210> 169		
	<211> 48		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 169		
	gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48	
25	<210> 170		
	<211> 9		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
30	<400> 170		
	ggggacatc	9	
35	<210> 171		
	<211> 339		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 171		
	caagtgtctga cccagactcc atccccctgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60	
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120	
	ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca	180	
	tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag	240	
	tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtattgt	300	
	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339	
45	<210> 172		
	<211> 660		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		

<400> 172

caagtgcctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tgggggccca	180
tcgcggttca gcggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag	240
tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggagc cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctogcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

5 <210> 173
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 173

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

15 <210> 174
 <211> 1320
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 174

25

ES 2 715 001 T3

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
 tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300
 ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg 360
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
 tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600
 accaaggtgg acaagagagt tgagccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
 gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 840
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgcgc 900
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc 960
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
 gtcaaaggct tctatcccg cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

5 <210> 175
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

10 <400> 175
 caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

15 <210> 176
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

20 <400> 176
 gatgcatcca ctctggcgtc t 21

<210> 177
 <211> 39
 <212> ADN

	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 177	
5	ctgggcagtt atgattgtac taatggatgat tgttttgg	39
	<210> 178	
	<211> 15	
	<212> ADN	
10	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 178	
	ggctactaca tgaac	15
	<210> 179	
15	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 179	
20	gtcattggta ttaattggatcac cacatactac gcgagctggg cgaaaggg	48
	<210> 180	
	<211> 9	
	<212> ADN	
25	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 180	
	ggggacatc	9
30	<210> 181	
	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 181	
	caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
40	tttggttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 182	
	<211> 660	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
50	<400> 182	

caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactga cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc cagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

5 <210> 183
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
<400> 183

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
ccagggaaag ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgag 180
agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaataaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

15 <210> 184
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

25 <400> 184

ES 2 715 001 T3

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctctgtcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
agctgggcga aagcccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggctctt 360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat 840
gccaaagaaa agcccgggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
tgctgtgtca aaggttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
aatga 1326

<210> 185

<211> 39

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 185

caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 186

<211> 21

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 186

gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 187

<211> 39

<212> ADN

	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 187	
5	ctgggcagtt atgattgtac taatggatgat tgtttgtt	39
	<210> 188	
	<211> 15	
	<212> ADN	
10	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 188	
	ggctactaca tgaac	15
	<210> 189	
15	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 189	
20	gtcattggta ttaatggatgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 190	
	<211> 9	
	<212> ADN	
25	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 190	
	ggggacatc	9
30	<210> 191	
	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 191	
	caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtcca	180
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
40	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 192	
	<211> 660	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
50	<400> 192	

ES 2 715 001 T3

caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttctactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
tttgttttctg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactga cgggtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc cgcgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

<210> 193
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 193

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

<210> 194
 <211> 1326
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 194

ES 2 715 001 T3

gagggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctctgtcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
agctgggcga aagcccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccggtgtg cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg 780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat 840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc 900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa 960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
cagggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc 1080
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
aatga 1326

<210> 195
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 195
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 196
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 196
gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 197
<211> 39
<212> ADN

	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 197	
5	ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgtttgtt	39
	<210> 198	
	<211> 15	
	<212> ADN	
10	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 198	
	ggctactaca tgaac	15
	<210> 199	
15	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 199	
20	gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 200	
	<211> 9	
	<212> ADN	
25	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 200	
	ggggacatc	9
30	<210> 201	
	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
	<400> 201	
	caagtgtctga cccagactgc atcccccggtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
	tgcgcattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tgggtgattgt	300
40	tttgttttcg gcggaggagc cgagggtggtg gtcaaacgt	339
	<210> 202	
	<211> 660	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
50	<400> 202	

ES 2 715 001 T3

caagtgctga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tgggtattgt	300
tttgttttcg gcggaggagc cgaggtgggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc c tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

5
 <210> 203
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 203

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

15
 <210> 204
 <211> 1323
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 204

ES 2 715 001 T3

caggagcagc tgaaggagtc cggggggtcgc ctgggtcacgc ctgggacatc cctgacactc	60
acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aacctactaca tgcaatgggt ccgccagggt	120
ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttgggtatta atgggtcgac atactacgcg	180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggg ggatctgaaa	240
atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg	300
ggcccaggca ccctgggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc	360
ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggacacagcg ccctgggctg cctgggtcaag	420
gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcggtg	480
cacaccttcc cggtgtctct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc	540
gtgccctcca gcagcttggg caccacagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc	600
aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc	660
ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtc tctcttccc cccaaaaccc	720
aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtgggtggg ggacgtgagc	780
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	840
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc	900
gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc	960
ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag	1020
gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc	1080
ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1140
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctctac	1200
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg	1260
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1320
tga	1323

5 <210> 205
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

10 <400> 905
 caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc 39

15 <210> 206
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 206
 tctacatcca ctctggcatc t 21

20 <210> 207

ES 2 715 001 T3

	<211> 39		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
5	<400> 207		
	ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttgtt	39	
	<210> 208		
	<211> 15		
10	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 208		
	aaccactaca tgcaa	15	
15	<210> 209		
	<211> 48		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
20	<400> 209		
	gtcgttggtta ttaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48	
	<210> 210		
	<211> 9		
25	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 210		
	ggggacatc	9	
30	<210> 211		
	<211> 339		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
40	<400> 211		
	caagtgcctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60	
	aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120	
	ccaggggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180	
	tctcgttttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240	
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt	300	
	tttgtttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339	
	<210> 212		
	<211> 660		
45	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		

<400> 212

caagtgcctga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

5

<210> 213
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

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

<400> 213

15

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggg ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg	180
agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333

<210> 214
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20

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

25

<400> 214

ES 2 715 001 T3

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tctgtgcagc tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180
 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
 tgccctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
 gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
 aaatga 1326

<210> 215

<211> 39

5 <212> ADN

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 215

caggccagtc agagtgttta caattacaac tacctgcc 39

10

<210> 216

<211> 21

<212> ADN

<213> *Oryctolagus cuniculus*

15

<400> 216

tctacatcca ctctggcatc t 21

20

<210> 217

<211> 39

ES 2 715 001 T3

	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 217	
5	ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgtttgtt	39
	<210> 218	
	<211> 15	
	<212> ADN	
10	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 218	
	aaccactaca tgcaa	15
15	<210> 219	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
20	<400> 219	
	gtcgttgga tcaatggctg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
	<210> 220	
	<211> 9	
25	<212> ADN	
	<213> Oryctolagus cuniculus	
	<400> 220	
	ggggacatc	9
30	<210> 221	
	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
40	<400> 221	
	caagtgtctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca	180
	tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggaggggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
	<210> 222	
	<211> 660	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
50	<400> 222	

ES 2 715 001 T3

caagtgctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tgggggtctca 180

tgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggggac cgaggtgggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 223
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
<400> 223

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300

ccgggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 224
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
<400> 224

ES 2 715 001 T3

cagtcgctgg aggagtcgag gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120
 gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacgggtgga tctgagaatg 240
 gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300
 ccgggggacc tcgtcacctg ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggtgcct ggtcaaggac 420
 tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600
 accaagggtg acaagagagt tgagcccaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
 gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 840
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacccgc 900
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
 ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg 1020
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
 gtcaaaggct tctatccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc 1200
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 225
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 225
 caggccagtc agaatttta taataacaac tacctagcc 39

<210> 226
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 226
 tctacgtcca ctctggcatc t 21

<210> 227
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

	<400> 227		
	ctaggcagtt atgattgtag tctgtggtgat tgttttgtt	39	
5	<210> 228 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
10	<400> 228		
	agctactaca tgcag	15	
	<210> 229 <211> 48 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
15			
	<400> 229		
	gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc	48	
20			
	<210> 230 <211> 9 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
25			
	<400> 230		
	ggggacatc	9	
	<210> 231 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
30			
	<220>		
35	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 231		
	caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60	
	aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120	
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180	
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240	
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300	
	tttgtttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339	
40			
	<210> 232 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
45			
	<220>		
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 232		
50			

ES 2 715 001 T3

caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtcca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc cagcgtctgag caaagcagac tacgagaaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 233
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
<400> 233

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

<210> 234
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
<400> 234

ES 2 715 001 T3

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180
 acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300
 tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggctctc 360
 cccctggcac cctcctccaa gaggacactt gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttccctctt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 gccctcccag ccccatoga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
 tgctgtgca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
 gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
 aaatga 1326

<210> 235

<211> 39

5 <212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 235

caggccagtc agaatttta caataacaac tacctagcc 39

10

<210> 236

<211> 21

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

15

<400> 236

tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 237

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

5 <400> 237
 ctgggcagtt atgattgtag tctggtgat tgtttgtt 39

10 <210> 238
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

15 <400> 238
 agtactaca tgcaa 15

20 <210> 239
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

25 <400> 239
 gtcattgta gtgatgtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

30 <210> 240
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

35 <400> 240
 ggggacatc 9

40 <210> 241
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

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

45 <400> 241

 caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
 aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180
 tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
 tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt 300
 tttgttttcg gcggaggagc cgaggtggtg gtcaaactgt 339

50 <210> 242
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 242

caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180
tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggagc cgaggtggtg gtcaaactga cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

5 <210> 243
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
<400> 243

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

15 <210> 244
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

25 <400> 244

ES 2 715 001 T3

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120
 ggggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacgggtgga tctgaaaatg 240
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300
 ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg 360
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
 tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttccccg ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600
 accaaggtgg acaagagagt tgagccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 720
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggcg agccccgaga accacaggtg 1020
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
 aacaactaca agaccacgcc tcccgctgtg gactccgacg gtccttctt cctctacagc 1200
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

5 <210> 245
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

10 <400> 245
 cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc 39

15 <210> 246
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 246
 tctacatcca ctctggcatc t 21

20 <210> 247
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Oryctolagus cuniculus

ES 2 715 001 T3

	<400> 247		
	ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgtttgtt	39	
5	<210> 248		
	<211> 15		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
10	<400> 248		
	aactactata tgcaa	15	
	<210> 249		
	<211> 48		
15	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 249		
	gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc	48	
20	<210> 250		
	<211> 9		
	<212> ADN		
	<213> Oryctolagus cuniculus		
25	<400> 250		
	ggcgacatc	9	
	<210> 251		
30	<211> 339		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
35	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 251		
	caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60	
	aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120	
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180	
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240	
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt	300	
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339	
40	<210> 252		
	<211> 660		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
45	<220>		
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 252		

caagtgcctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttctctc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggaac caagggtgaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc cagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

5 <210> 253
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 253

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
ccagggaaag ggctggagtg ggtcggagtc attgggtgtga atggttaagag atactacgcg	180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc	300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333

15 <210> 254
 <211> 1326
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 254

ES 2 715 001 T3

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180
 agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccacag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
 tgccctggta aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac caccgctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
 aaatga 1326

<210> 255

<211> 39

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 255

cgggccagtc agagtgtta ctataacaac tacctagcc 39

<210> 256

<211> 21

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

	<400> 256		
	tctacatcca ctctggcatc t	21	
5	<210> 257 <211> 39 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
10	<400> 257		
	ctgggcagtt atgattgtag taatggatgat tgttttgtt	39	
15	<210> 258 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 258		
	aactactaca tgcaa	15	
20	<210> 259 <211> 48 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
25	<400> 259		
	gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc	48	
30	<210> 260 <211> 9 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
	<400> 260		
35	ggggacatc	9	
40	<210> 261 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
45	<400> 261		
	gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60	
	atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag	120	
	aaaccagggc agcctcccaa ggcctgatc tatgatgcac ccaaactggc atctggggtc	180	
	ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg	240	
	cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt	300	
	gttgcttttcg ccggagggac cgagggtggtg gtcaaacgt	339	
50	<210> 262 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial		

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 262

5

```
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc      60
atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag      120
aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgata tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc      180
ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg      240
cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggg      300
gttgctttcg ccggagggac cgagggtggg gtcaaacgta cggaggctgc accatctgtc      360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg      420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa      480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc      540
agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa      600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag      660
```

<210> 263

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 263

15

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

20

<210> 264

<211> 1326

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 264

cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60
 tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccagggtcca 120
 ggggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg 180
 agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240
 ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300
 tggggcccg gacccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggcc atcggctcttc 360
 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 480
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccacg acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
 tgccctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcagtctcc 1260
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
 aaatga 1326

<210> 265

<211> 39

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 265

caggccagt agagtctta taataacaac gccttgcc 39

<210> 266

<211> 21

<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 266

ES 2 715 001 T3

	gatgcatcca aactggcatc t	21	
5	<210> 267 <211> 36 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
10	<400> 267 ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct	36	
15	<210> 268 <211> 15 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
20	<400> 268 agcaatgcaa tgtgg	15	
25	<210> 269 <211> 51 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
30	<400> 269 tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggatgaatgg c	51	
35	<210> 270 <211> 12 <212> ADN <213> Oryctolagus cuniculus		
40	<400> 270 gatcttgact tg	12	
45	<210> 271 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
50	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 271		
	caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60	
	aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120	
	ccaggggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180	
	tctcgttttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240	
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300	
45	tttgtttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339	
50	<210> 272 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
	<220>		

ES 2 715 001 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 272

caagtgcgtga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact ccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc cgcagctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

5

<210> 273

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 273

15

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

20

<210> 274

<211> 1326

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

25

<400> 274

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180
acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatcctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctcca ccaagggccc atcggctcttc 360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtc ttaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
aatga 1326

5 <210> 275
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

10 <400> 275
caggccagtc agaattgta caataacaac tacctagcc 39

15 <210> 276
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 276
tctacatcca cctcggcatc t 21

5 <210> 277
<211> 39
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

10 <400> 277
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

15 <210> 278
<211> 15
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

20 <400> 278
agctactaca tgcaa 15

25 <210> 279
<211> 48
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

30 <400> 279
gtcattggtgta gtgatggttaa gacatactac ggcacctggg cgaaaggc 48

35 <210> 280
<211> 9
<212> ADN
<213> *Oryctolagus cuniculus*

40 <400> 280
ggggacatc 9

45 <210> 281
<211> 37
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Amidado en el extremo C

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

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

Gly Ser Lys Ala Phe
35

50 <210> 282
<211> 37
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 715 001 T3

<220>

<223> Amidado en el extremo C

<400> 282

5

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu

1 5 10 15

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

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 283

<211> 105

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 283

10

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
1 5 10 15

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
20 25 30

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
35 40 45

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
50 55 60

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
65 70 75 80

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
85 90 95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

15

<210> 284

<211> 330

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 284

ES 2 715 001 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

ES 2 715 001 T3

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

ES 2 715 001 T3

Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320

Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
				325					330

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti CGRP humano que comprende un polipéptido de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 52 y un polipéptido de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54.
2. El anticuerpo anti CGRP humano según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo anti CGRP humano se produce mediante expresión en células de mamífero o levadura.
3. El anticuerpo anti CGRP humano según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que:
 - (i) está aglucosilado;
 - (ii) está glucosilado, pero contiene solamente restos de manosa; o
 - (iii) no está N-glucosilado.
4. El anticuerpo anti-CGRP humano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que:
 - (i) está unido directa o indirectamente con un marcador detectable o agente terapéutico; o
 - (ii) comprende además un resto efector que es un resto detectable o un resto funcional, en donde dicho resto detectable es opcionalmente un colorante fluorescente, una enzima, un sustrato, un material bioluminiscente, un material radioactivo o un material quimioluminiscente y dicho resto funcional es opcionalmente estreptavidina, avidina, biotina, una citotoxina, un agente citotóxico o un material radioactivo.
5. El anticuerpo anti-CGRP humano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se une específicamente con células humanas que expresan CGRP y/o se une con moléculas de CGRP solubles en circulación *in vivo* y/o se une específicamente con CGRP expresado en o por células humanas en un paciente con una enfermedad asociada con células que se unen con CGRP, en donde la enfermedad se selecciona de migraña con aura, migraña sin aura, una afección en donde CGRP induce dolor, pérdida de peso, cáncer, tumores, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, prurito, psoriasis, úlcera, migrañas crónicas, migrañas episódicas frecuentes, migrañas menstruales, migrañas hemiplégicas, cefaleas en racimo, neuralgia migrañosa, cefaleas crónicas, cefaleas de tensión, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, neuralgia craneal, cefaleas sinusales, cefaleas inducidas por alergia, migrañas inducidas por alergia, dolor, trastornos temporomandibulares de la mandíbula, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por incisión postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor de cáncer, dolor de cáncer de hueso primario, dolor de cáncer de hueso metastásico, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporótica, dolor resultante de quemadura, osteoporosis, dolor de articulaciones gotosas, dolor asociado con crisis de anemia falciforme, dolor asociado con carcinoma hepatocelular, dolor asociado con cáncer de mama, dolor asociado con cirrosis hepática, dolor neurogénico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja, dolor por osteoartritis, dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, neuropatía diabética, ciática, dolor visceral asociado con reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, prostatitis y pancreatitis; preferentemente en donde dicha enfermedad se selecciona de dolor, dolor visceral, síndrome de la articulación temporomandibular (TMJ), trastornos temporomandibulares de la mandíbula, cefalea, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, cefalea en racimo y migraña; más preferentemente, en donde la enfermedad se selecciona de migraña con aura, migraña sin aura, migraña crónica, migrañas episódicas frecuentes o migrañas menstruales.
6. Una secuencia de ácido nucleico o secuencias de ácido nucleico que codifican el anticuerpo anti CGRP humano de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la secuencia o secuencias de ácido nucleico están comprendidas opcionalmente por codones preferidos para levadura o ser humano.
7. Un vector que comprende la secuencia o secuencias de ácido nucleico de la reivindicación 6, en donde el vector es opcionalmente un plásmido o vector vírico recombinante.
8. Una célula cultivada o recombinante que expresa un anticuerpo codificado por la secuencia o secuencias de ácido nucleico de la reivindicación 6 y/o el vector de la reivindicación 7, en donde la célula se selecciona opcionalmente de una célula de levadura, de mamífero, bacteriana, fúngica o de insecto, en donde preferentemente la célula es una célula de levadura diploide tal como una levadura *Pichia*.
9. Un anticuerpo anti-CGRP humano de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento, alivio y/o reducción de síntomas de una enfermedad o afección tratable mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de CGRP, en donde la enfermedad o afección se selecciona de migraña con aura, migraña sin aura, una afección en donde CGRP induce dolor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, migrañas crónicas, migrañas episódicas frecuentes, migrañas menstruales, migrañas hemiplégicas, cefaleas en racimo, neuralgia migrañosa, cefaleas crónicas, cefaleas de tensión, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, neuralgia craneal, cefaleas sinusales, cefaleas inducidas por alergia, migrañas inducidas por alergia, dolor, síndrome de la articulación temporomandibular (TMJ), trastornos temporomandibulares de la

- mandíbula, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por incisión postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor de cáncer, dolor de cáncer de hueso primario, dolor de cáncer de hueso metastásico, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporótica, dolor resultante de quemadura, dolor de articulaciones gotosas, dolor asociado con crisis de anemia falciforme, dolor asociado con carcinoma hepatocelular, dolor asociado con cáncer de mama, dolor asociado con cirrosis hepática, dolor neurogénico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja, dolor por osteoartritis, dolor por artritis reumatoide, dolor dorsolumbar, neuropatía diabética, ciática, dolor visceral asociado con reflujo gastroesofágico, en donde la enfermedad se selecciona preferentemente de vejiga hiperactiva; incontinencia urinaria; dolor; dolor crónico; inflamación neurogénica y dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor ocular; dolor dental; dolor postquirúrgico, dolor relacionado con traumatismo, en donde la enfermedad se selecciona más preferentemente de dolor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, cefalea o migraña.
10. Un anticuerpo anti-CGRP humano de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento, alivio y/o reducción de síntomas de migraña o cefalea.
11. El anticuerpo para su uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el anticuerpo se administra con otro agente terapéutico.
12. El anticuerpo para su uso según la reivindicación 11, en donde dicho otro agente terapéutico se selecciona de un analgésico, un antihistamínico, un agente antiinflamatorio, un antibiótico, un producto quimioterapéutico, un inmunosupresor, una citocina, un antiproliferativo, un antiemético o una citotoxina, en donde el analgésico es opcionalmente un AINE, un analgésico opioide o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es preferentemente un anticuerpo de NGF o fragmento de anticuerpo, en donde el AINE se selecciona preferentemente de un inhibidor de ciclooxigenasa 1 y/o ciclooxigenasa 2; derivados de ácido propiónico incluyendo ibuprofeno, naproxeno, naprosyn, diclofenaco y ketoprofeno; derivados de ácido acético incluyendo tolmetina y sulindaco; derivados de ácido fenámico incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; derivados de ácido bifencilcarboxílico incluyendo diflunisal y flufenisal; y oxícam incluyendo piroxim, sudoxicam e isoxicam, en donde el analgésico se selecciona preferentemente de un fenantreno; una fenilheptilamina; una fenilpiperidina; un morfina; y un compuesto de benzomorfinano y en donde el analgésico opioide se selecciona preferentemente de codeína, dihidrocodeína, diacetilmorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oximorfona, alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, fentanilo, sufentanilo, meperidina, metadona, nalbufina, propoxifeno, pentazocina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y morfina o un derivado de morfina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
13. Una cantidad eficaz para diagnóstico de al menos un anticuerpo anti CGRP humano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método de captura de imágenes *in vivo* que detecta la presencia de células que expresan CGRP que comprende administrar dicho al menos un anticuerpo anti CGRP humano, en donde dicha administración incluye además opcionalmente la administración de un radionúclido o fluoróforo que facilita la detección del anticuerpo en sitios de enfermedad que expresan CGRP y en donde los resultados se usan opcionalmente para facilitar el diseño de un régimen terapéutico apropiado.
14. Un método de preparación del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en un cultivo de levadura poliploide que expresa de forma estable y secreta al medio de cultivo al menos 10-25 mg/litro de dicho anticuerpo, que comprende:
- (i) introducir al menos un vector de expresión que contiene uno o más polinucleótidos heterólogos que codifican dicho anticuerpo unido operativamente a un promotor y una secuencia señal en una célula de levadura haploide;
 - (ii) producir mediante apareamiento o fusión de esferoplastos una levadura poliploide a partir de dicha célula de levadura haploide;
 - (iii) seleccionar células de levadura poliploide que expresan de forma estable dicho anticuerpo; y
 - (iv) producir cultivos de levadura poliploide estables a partir de dichas células de levadura poliploide que expresan de forma estable dicho anticuerpo en el medio de cultivo,
- en donde dicha levadura es opcionalmente una especie de *Pichia* que se selecciona de *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica* o *Hansenula polymorpha* (*Pichia angusta*), en donde la especie de *Pichia* es preferentemente *Pichia pastoris*.
15. Una composición farmacéutica o de diagnóstico que contiene al menos un anticuerpo anti CGRP humano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha composición comprende opcionalmente además al menos un estabilizador y está opcionalmente liofilizada.
16. Un anticuerpo anti-CGRP humano de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento, alivio y/o reducción de síntomas de una enfermedad o trastorno asociado a CGRP mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de CGRP, en donde la enfermedad o trastorno es uno en

donde CGRP induce dolor.

Figura 1

Ab1Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab1.

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab1.

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 3)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWGPGLVTVSS (SEQ ID NOS: 8, 9, 10, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAGTCGCTGAGGAGTCCGGGGTCCCTGGTCAAGCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
 ACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAAATGGATCGGAGTCATTGGIATTA
 ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCGGTGGATCTGA
 AAATGACCAAGTCTGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAGGCACCCCTCGT
 CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 143)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab1.

CAGTCGCTGGAGAGTCCGGGGTGCCTGGTCAACGCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAATGGATCGGAGTCAATGGTATTA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACACCGGTGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAAACGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAGGCACCCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAAGACACCTCTGGGGGCAC
AGCGCCCTGGGCTGCTGTCAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGAACTCAGGGCCCTGACCAG
CGCGTGCACACCTTCCCGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGC
AGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAGATTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACACCGTGCCACGACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC
CCCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAG
TAGCCAGCACGTACCGTGTGTCAGGTCTCACCCTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAAGTGC
AAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAGGCCAGCCCGGAGAACCCACAG
GTGTACACCTGCCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCTGCTGTGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACACCGCTCCCGTGTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID NO: 144)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab1.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab1.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCVFVGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 1)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QVLQTASPVSAAVGSTVTINC**QASQSVVDNN**YLAWYQKPGQPPKQLIY**STSLASGVSSRFK**SGSGTQFTLTISDLECA
DAAITYYCLGSYDCSSGDCFVFGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 5, 6, 7, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab1. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAAGGCGAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCAATCAGCGAC
CTGGAGTGTCCGATGCTGCCACTTACTACTCTCTAGGCCAGTATGATTGTTAGTGGTGAATGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 141)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab1.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAAGGCGAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCAATCAGCGACCT
GGAGTGTCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTAGTAGTGGTGAATGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTCAAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACCTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCCTACAGCCTCAGCAGCACCTTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 142)

Figura 2

Ab2

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab2 – producida por mamíferos.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHITCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab2.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 13)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGD/WGQGTLLTVSS (SEQ ID NOS: 18, 19, 20, respectivamente)

Secuencia de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
 TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTGGGAGTCAATTGGTA
 TCAATGATAACACATACACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCCAGAGACAAATCCAAAGACCGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTCTAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab2 – producida por mamíferos.

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCCTCTGTCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTACGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCCGAGTCAATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACCGGAGCTGGCGGAAGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGACCCGCTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGCTCTCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTAACCTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGTGCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGGCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTCTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTACGTGACGGGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGACCTGGTCAAGGCT
TCTATCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 154)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab2.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSDYDCSSGDCFVFGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab2.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSDYDCSSGDCFVFGGKTKVEIKR (SEQ ID NO: 11)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

QVLTSPLSLASVGDRTVTN**CAQASQSVYDNN**YLAWYQQKPGKVPKQLIYST**STL**ASGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED
VATYYC**LGSDCS**SGDC**FV**GGG**TK**VEIKR (SEQ ID NOS: 15, 16, 17, respectively)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab2. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

CAAGTGTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA**CCATCA**ATTGCCAGGCCAGT**CAG**
AGTCTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGTTCC**TAA**GC**AACTGATCTATTTCTAC**
ATCCACTCTGGCACTCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC**ACTCTC**ACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGT**GATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAG**
GAACCAAGGTGGAAATCA**AACGT** (SEQ ID NO: 151)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab2.

CAAGTGTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA**CCATCA**ATTGCCAGGCCAGT**CAG**A
GTGTTTATGATAACA**ACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGTTCC**TAA**GC**AACTGATCTATTTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC**ACTCTC**ACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGT**GATTGTTTTGTTTTTCGGCGGAGG**
AACCAAGGTGGAATCA**AACTACCGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA**CTCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCC
TCCAAATCGGGTA**ACTCC**CAGGAGAGTGTCA**CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC**TGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAAGTCA**CCCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA**
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT**AG** (SEQ ID NO: 152)

Figura 3

Ab3

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab3 – producida por levadura.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHITCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab3.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 23)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIVGINDNTYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NOS: 28, 29, 30, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GTCTCTGGAC
 TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCCAATGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGTGGAGTGGGTGGGAGTCATGGTA
 TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAGGCCGATTCCACAGAGACAAATCCAGACCAACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTGCTAGAGGGGCA7CTCTGGGGCCAAGGAC
 CCTCGTCAACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 163)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab3 – producida por levadura.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGTCCGTAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCCGAGTCAATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGGAAAGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGTGTGTA TTTCTGTGTAGAGGGACA TCTGGGGCCAAAGGA
CCCTCGTCAOCCGTCTGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGTCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTGG
GGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAAGCGCCCT
GACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACCGGAGGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGTGTGACGTGAGCCA
CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACCGGCTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCAGTACCGTGTGTGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGTCAAGCTGACCTGCTGCTCAAGGCT
TCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGAGAGACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCGGGAACGCTCTCTC
ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGTGCACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
NO: 164)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab3.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLPED
VATYYCLGSDYDCSSGDCVFVGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 22)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab3.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLPED
VATYYCLGSDYDCSSGDCVFVGGGKVEIKR (SEQ ID NO: 21)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QVLTSPLSLASVGDRTNCCASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFFVGGGKVEIKR (SEQ ID NOS: 25, 26, 27, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab3. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTATGATAACA**AACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGTTCC**TAAAGCAACTGATCTATTTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTGGTGAATTGTTTTCGGCGGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 161)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab3.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGTTCCTAAAGCAACTGATCTATTTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGAATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTGGTGAATTGTTTTCGGCGGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAACGTACGGTGGCTGCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGTATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCCTCTGTGTGCTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC
TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCCAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 162)

Figura 4

Ab4

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab4.

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTTP
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 34)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab4.

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS (SEQ ID NO: 33)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

QSLSESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNVWRQAPGKGLEWIGVINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
 LTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS (SEQ ID NOS: 38, 39, 40, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGTCCGCTGGTCCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGCTCTGGCATCG
 ACCTCAGTGGCTACTACATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGTGGAAATGGATCGGAGTCATTGGTATT
 AATGGTCCACATATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCACTCTCCAAACCTCGACACCGGTGGATCTG
 AAAATGACCACTGTGACAACCGAGGACACGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGCACCCCTC
 GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab4.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCCGCTGGTCAACGCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGCTCTCTGGGCATCG
 ACCTCAGTGGCTACTACATGAAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAATGGATCGGAGTCAATTGGTATTA
 ATGGTGCCACATACTACGGAGCTGGGGAAGGCCGATTACCATCTCCAAACCTCGTCGACCCACGGTGATCTGA
 AATGACCAGTCTGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGCCCCGGCACCCCTCG
 TCACGCTCTGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCCAGAGCACCTCTGGGGGCAC
 AGCGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCCAG
 CGGCTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGTGACCTGCCCTCCAGC
 AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
 AATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTCCCCAGCACTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC
 CCCCAAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGAACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
 ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCCGGAGGAGCAG
 TACGCCAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAG
 GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTGGTCAAGGCTTCTATC
 CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCAAGCTCCCGTGGACT
 CCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
 CGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID NO: 174)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab4.

QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCND
 AAAYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 32)

Secuencia proteica de cadena ligera (quimera) de Ab4.

QVLTQTSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCND
 AAAYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 31)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QVLTPSPVSAAVGSTVTINCSQSVYHNTYLAWYQQKPGQPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCN
DAAAYYCLGSYDCTNGDCFFVGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 35, 36, 37, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab4. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGCTGTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATCATACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCGAGCCTCCCAAACAACACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGC
GTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTG**CTGGGCAGTTATGATTGTAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAG**
GGACCGAGGTGGTCAAAACGT (SEQ ID NO: 171)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab4.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGCTGTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATACACCTACCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCAGGCGAGCCTCCCAAACAACACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGCGGTG
CAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGCTGGGCAGTTATGATTGTAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTGTGCTGCTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCC
TCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 172)

Figura 5

Ab5

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab5 – producida por mamíferos.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDL SGYYMNVVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab5.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDL SGYYMNVVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVT VSS (SEQ ID NO: 43)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDL SGYYMNVVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVT VSS (SEQ ID NOS: 48, 49, 50, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTGGCTACTACATGA ACTGGGTCCGTACGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCGGAGTCAATTGGT
 ATTAATGGTGCCACATAC TACCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGACCACCGTG
 TATCTTCAAATGAACAGCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTA TTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGGCCAAGGGA
 CCTCTGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 183)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab5 – producida por mamíferos.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAAGTGGTCCAGGCTCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAGTGGTCGGAGTCAATGGTA
TTAATGTGCCACATACTACGGAGCTGGGCAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAATGAACAGCCTGAGAGTGAAGGACACTGCTGTGATTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGGCCCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTGG
GGCACAGCGGCCCTGGCTGCCGTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCCC
TCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAACCTCACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCAATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCAATGCGTGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCAGCTCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGTCAAGCTGACCTGCCCTGGTCAAGGCT
TCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCAGCTGAGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 184)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab5.

QVLTSQSSLSASVGDRTVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIEPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab5.

QVLTSQSSLSASVGDRTVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 41)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QVLTSPPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFLTITSSLPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 45, 46, 47, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab5. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAATGGTGAATTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 181)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab5.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAATGGTGAATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGTATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCCTCTGTTGTGCTGTGAATACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCC
TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 182)

Figura 6

Ab6

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab6 – producida por levadura.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYMNVVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVHLQDQWLNKGKEYCKKVSNKALPA
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 54)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab6.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYMNVVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 53)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYMNVVRQAPGKGLEWVGVINGATYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NOS: 58, 59, 60, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGCTCCAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCTGTGTCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGT**GCTACTACATGA**CTGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTGGAGTCA**ATTGGI**
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAAGACCACGGTG
 TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTCTAGAGGGG**ACATCT**GGGGGCAAGGGA
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 193)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab6 – producida por levadura.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACCTGGGTCCGTACAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCCGAGTCAATTGGTA
 TTAATGGTGCCACATACTACGGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCACTCCAGAGACAATTCCAAGACCAACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTCTGTGCTAGAGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
 CCTCGTCAACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCTGGACCTCCTCCAAAGACACCTCTGG
 GGGCACAGCGGCTGGGTGCTGCTAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGGCGCCCT
 GACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCTGTTGACCGTGCCT
 TCCAGCAGCTTGGGCAACCACTGCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACCGGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTCC
 TCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGTGTGACGTGAGCCA
 CGAAGACCCCTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCAATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCCCTGCCCAATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACAGCTGACCTGCTGCTCAAGGCT
 TCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTC
 ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGACACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 194)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab6.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCAASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
 VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 52)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab6.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCAASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
 VATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 51)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QVLTSPPSSLSASVGDRVNTNCQASQSVYHNTYLA WYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFEGGKVEIKR (SEQ ID NOS: 55, 56, 57, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab6. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATCATAAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 191)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab6.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCTCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGCAGTTATGATTGTAATAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
TCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACTGTA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCATCAGGCGCTGAGCTCGCCCTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 192)

Figura 7

Ab7Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab7.

QEQLKESGGRLVTPGTS^{LT}LTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVINGR^{TY}YASWAKGRFTISR^{TS}TTVDLKM
 TRLTTEDTATYFCARGDIWGP^{GT}LT^{LV}TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVITFP
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD^{TL}MISR
 TPEVTCVVVDVSHIEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK^T
 ISKAKGQPREPQVY^{TL}PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK^{TT}PPVLDSDGSFFLYSKLT^{TV}DKSRW
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 64)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab7.

QEQLKESGGRLVTPGTS^{LT}LTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVINGR^{TY}YASWAKGRFTISR^{TS}TTVDLKM
 TRLTTEDTATYFCARGDIWGP^{GT}LT^{LV}TVSS (SEQ ID NO: 63)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QEQLKESGGRLVTPGTS^{LT}LTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVINGR^{TY}YASWAKGRFTISR^{TS}TTVDLKM
 TRLTTEDTATYFCARGDIWGP^{GT}LT^{LV}TVSS (SEQ ID NOS: 68, 69, 70, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGTCCGCTGTGTCACGCCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
 ATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCTGGTGG
 TATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGGCAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAACCTCGTCGACACCGGTGGAT
 CTGAAAATGACCAAGGCTGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGCGGGCCCCAGGCACC
 CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 203)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab7.

CAGGAGCAGCTGAAGAGTCCGGGGTGGCTGGTACGGCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
 ATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGATCGAGTCGTTGGT
 ATTAATGGTCGCACATACTACGGAGCTGGGCGAAGGCCGATTACCATCTCCAGAACCTCGTCGACACCGTGGAT
 CTGAAATGACCAGGTGACAAACGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGAGGGACATCTGGGGCCACGGCACCC
 CTGGTCAACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
 GCACAGCGGCCCTGGGCTGGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGA
 CCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
 CAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA
 GCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
 TTCCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAOCCACG
 AAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGCGGAGGAG
 CAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCCACCGTCTGCAACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAG
 TGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
 CAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAAGCTGACCTGCTGCTCAAAAGGCTTC
 TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGAGAACAACTACAAGACCAACCGCTCCCGTGCTG
 GACTCCGACGGCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCAT
 GCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCCGGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 204)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab7.

QVLQTASPVSAAVGSTVTINCAASQSVYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCD
 DAATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62)

Secuencia proteica de cadena ligera (quimera) de Ab7.

QVLQTASPVSAAVGSTVTINCAASQSVYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCD
 DAATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 61)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QVLQTASPVSAAVGSTVTINCSQSVYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATY⁶⁵YCLGSYDCSTGDC⁶⁶FFVGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 65, 66, 67, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab7. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAAAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGT⁶⁵TTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTTACA
TCCACTCTGGCA⁶⁶TC⁶⁷GGGTCTCATCGCGATTCAAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACG
TGCAGTGTACGATGCTGCCACTTACTACTGCTAGGCAGTTATGACTGATGACTGGTATTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTCAAAACGT (SEQ ID NO: 201)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab7.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAAAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGT⁶⁵TTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGTCTCATCGCGATTCAAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGT
GCAGTGTACGATGCTGCCACTTACTACTGCTAGGCAGTTATGACTGATGACTGGTGA⁶⁶TTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGA⁶⁷ACTGCCCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTA⁶⁸ACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAGTCTACGCCCTGCCGAAGTCA⁶⁹CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 202)

Figura 8

Ab8Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab8.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^VSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRITYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA^LGLCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab8.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^VSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRITYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 73)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA^VSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRITYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NOS: 78, 79, 80, respectivamente)

Secuencia de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGGAGGGCTTGTCACGCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTACGGCTCCAGGGAAGGGGTGAGTGGTGGAGTCTGCTGTA
 TCAATGGTGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCCACATCTCCAGAGACAAATCCAGACCGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTTTCTGTCTAGAGGGGACATCTGTGGGGCCAAAGGAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab8.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACCTCAGTAACCACTACAATGCAATGGGTCCGTACGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCCGAGTCTGGTA
 TCAATGGTGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCACAGACCCACGGTGT
 ATCTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
 CCTCGTCAACGCTCTGAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCCAAAGAGCACCTCTGG
 GGGCACAGGGCCCTGGGCTGCTGTGTCAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCTCAGGCGCCCT
 GACCAGCGGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCTCAGCAGCGTGGTGACCCGTGCC
 TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
 TCTTCCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGTCAATGCGTGGTGGAGCTGAGCCA
 CGAAGACCTTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGCGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCTCCTCACCGTCTGCACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCAATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGACAGGTCAAGCTGACCTGCTGCTCAAGGCT
 TCTATCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCCGTGC
 TGGAATCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGGCTCTGCACAACCACTACACCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 214)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab8.

QVLTQSPSSLSASVGDRVNTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPKGVKPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPED
 VATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 72)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab8.

QVLTQSPSSLSASVGDRVNTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPKGVKPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPED
 VATYYCLGSYDCSTGDCVFVGGGTKEIKR (SEQ ID NO: 71)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QVLTPSSLSASVGDRTVINCQASQSVYNNYLAWYQQKPKVPLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSTGDCFFVFGGKVEIKR (SEQ ID NOS: 75, 76, 77, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab8. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTACAAATTACAACTACCTTGCCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTGTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 211)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab8.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTACAAATTACAACTACCTTGCCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCACTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAAACGTACGGTGGCTGCCATCTGTCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCCTCTGTTGTGCTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
TCCAATCGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCCAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 212)

Figura 9

Ab9Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab9.

QSLSESGRLVTPGTPLTLCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGSDGKTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
 LTTEDTATYFCTRGDWPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab9.

QSLSESGRLVTPGTPLTLCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGSDGKTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
 LTTEDTATYFCTRGDWPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 83)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSLSESGRLVTPGTPLTLCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGSDGKTYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
 LTTEDTATYFCTRGDWPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 88, 89, 90, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGCTGGAGAGTCCGGGGTCCGCTGGTCAAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
 GCCTCAGTAGCTACTACATGACGTGGTCCGCCAGTCTCCAGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATGGTAGT
 GATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAGACCTCGTCGACACCGGTGGATCTG
 AGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGCCACCTATTCTGTACCAAGGGGACATCTGGGGCCCCGGGACCCCTC
 GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab9.

CAGTCGCTGGAGGAGTCGCGGGGTGCGCTGGTCA CGCTGGGACACCCCTGACACTCACTGCACAGTCTCTGGAATCG
 GCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGTCCGCCAGTCTCCAGGAGGGGCTGGAAATGGATCGGAGTCAATTGGTAGTG
 ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCGGATTACCATCTCCAAAGACCTCGTCGACCAACGGTGATCTGA
 GAATGGCCAGTCTGACACCGGAGGACACGGCCACCTATTCTGTACCAAGGGGACATCTGGGCCCCGGGACCCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAAGACACCTCTGGGGGCAC
 AGCGCCCTGGGCTGCGTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGACGGTGTGTGGAACTCAAGCGCCCTGACCCAG
 CGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCCTCCAGC
 AGCTTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
 AAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGA ACTCTGGGGGACCGTCACTCTCCTCTTCC
 CCCCAAACCCAAAGGACACCTCATATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA CATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAG
 ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAA TGCCAAAGACAAGCCCGGGAGGAGCAG
 TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCA CCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAG
 GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCA GCGCTGACCTGCTGTTCAAGGCTTCTATC
 CCAGCGACATCGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAA CAACTACAAGACACCGCTCCCGTGGGACT
 CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACGTCTTCTCATGCTC
 CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 224)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab9.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCASQNVYNNNYLA WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
 DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGTEVVVKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 82)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab9.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCASQNVYNNNYLA WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
 DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 81)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

QVLTPSPVSAAVGSTVTIN**QASQ**NVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIY**STSL**ASGVSSRFRGSGSGTQTTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 85, 86, 87, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab9. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AATGTTTATAATAACA**ACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATCTAC**
GTCCACTCTGGCATCTGGGTCTCATCGCGATT**CAGAGGCAGTGGA**CTGGGACACAGTTCACCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTCGTGGTGATTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTCAAAACGT (SEQ ID NO: 221)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab9.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTATAATAACA**ACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATCTACGTC**
CACTCTGGCATCTGGGTCTCATCGCGATT**CAGAGGCAGTGGA**CTGGGACACAGTTCACCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTCGTGGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGA**ACTGCCCTCTGTTGTG**CGCTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
TCCAATCGGGTA**ACTCCAGGAGAGTGT**CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCA**CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA**
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 222)

Figura 10

Ab10Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab10.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVG VIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTA VYFCTRGDIWGQGT LVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVH
 TFP A VLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab10.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVG VIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTA VYFCTRGDIWGQGT LVTSS (SEQ ID NO: 93)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIGLSSYY**MQWVRQAPGKGLEWVG**VIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTA VYFCTRGDIWGQGT LVTSS (SEQ ID NOS: 98, 99, 100, respectivamente)

Secuencia de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

GAGGTGCAGCTTGAGTCTGGGGAGGGCTTGTCACAGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCTGCTGGAA
 TCGGCCTCAGTAGCT**ACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGGAGTCATGGTA**
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAAGACCGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGTGTGTAATTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGGAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 233)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab10.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAAGCTCCAGGAAAGGGGTGGAGTGGTCCGAGTCAATTGGTA
 GTGATGGTAAGACATACTACGACCTGGGGAAGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCAACGGTGT
 ATCTTCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTCTGTACCAAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGA
 CCTCGTCAACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTCTCTCCAAAGACACCTCTGG
 GGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCGTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGGCGCCCT
 GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGTGACCCGTGCC
 TCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACATGCCACCGTGCCAGCACTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
 TCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCTGTGTGGACGTGAGCCCA
 CGAAGACCCCTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGACGGGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCAGCTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCTGCTCAAGGCT
 TCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAAGACCAACGCTCCCGTGC
 TGGAATCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 234)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab10.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPKVKQLIYSTSLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
 VATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 92)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab10.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPKVKQLIYSTSLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
 VATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGKVEIKR (SEQ ID NO: 91)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCAQSQNVNNNYLAWYQQKPKGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFFGGGKVEIKR (SEQ ID NOS: 95, 96, 97, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab10. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCACTTATGATTGTAGTCGTGTTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 231)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab10.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCACTTATGATTGTAGTGGTGAATTGTTTTCGGCGGAGG
AACC AAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGTAGAGCAGTTGAAATCT
GGAAC TGCCCTCTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGTGGATAACGCC
TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTC
CAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 232)

Figura 11

Ab11Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab11.

QSEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
 SLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVIINAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 104)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab11.

QSEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
 SLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS (SEQ ID NO: 103)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
 SLTTEDTATYFCARGDIWGPGLTVTVSS (SEQ ID NOS: 108, 109, 110, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCCGCTGTGTCACGCCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
 ACGTCACTAACTACTATATGCAATGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATGGGTGA
 ATGGTAAGAGATACTACCGGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAACCTCGTCGACCCACGGTGGATCTGA
 AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGCGACATCTGGGGCCCCGGGACCCCTCGT
 CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 243)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab11

CAGTCGCTGAGGAGTCCGGGGTCCGCTGGTTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
 ACGTCACTAACTATAATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTTGGTGTGA
 ATGGTAAGAGATACTACGGAGCTGGGGCAAGGCCGATTACCATCTCCAAACCTCGTCGACCAACGGTGGATCTGA
 AAATGACCAAGTCTGACAAACGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGCGACATCTGGGGCCGGGACCCCTCG
 TCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
 AGCGGCCCTGGGCTGCCTGCTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAG
 CGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGC
 AGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
 AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCCCTCTTCC
 CCCCAAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
 ACCCTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGTGCATATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAG
 TAGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCAACCGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAG
 GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTGACCTGACCTGGTCAAGGCTTCTATC
 CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGACAATAAGACCAACCGCTCCCGTGGACT
 CCGACGGCTCCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTC
 CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 244)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab11.

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDD
 AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 102)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab11.

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDD
 AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 101)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

QVLQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVVYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGS¹⁰⁵SGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSNGDC¹⁰⁶CFVFGGTEVV¹⁰⁷KR (SEQ ID NOS: 105, 106, 107, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab11. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAG
AGTGT¹⁰⁵TATTATAACA**ACT**AGCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTATGATGGTGA¹⁰⁶TTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab11.

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTATTATAACAAC**ACT**AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTTAGTAAATGGTGA¹⁰⁵TTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTGTGCTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCC
TCCAATCGGGTA**ACT**CCAGGAGAGTGTACAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA
CGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAAGTCA¹⁰⁶CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 242)

Figura 12

Ab12

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab12.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWVGIVNGKRYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHCTCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab12.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWVGIVNGKRYYASWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQTLVTSS (SEQ ID NO: 113)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGIDVTNYMQWVRQAPGKGLEWVGIVNGKRYYASWAKGRFTISRDN SKTTVY
 LQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQTLVTSS (SEQ ID NOS: 118, 119, 120, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

GAGGTGCAGCTTGAGCTGGGGGAGGCTTGCTCCAGCCTGGGGGCTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACGTCACCTAACTACTACATGCAATGGGTCCTCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGAGTCATTGGTG
 TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCCACATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCACGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab12.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGACGTCACTA ACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCGGAGTCAATTGGTG
 TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACACCATCTCCAGAGACAAATCCAAAGACCAAGGTGT
 ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTAATTTCTGTGCCAGAGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
 CCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAAGAGCACCTCTGG
 GGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCGTGTTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTACGGTGTCTGTGGAACTCAGGGGCCCT
 GACCAGCGGCTGCACACTTCCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCC
 TCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAAGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCCAGCTGCCAGCACCTGAATCCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
 TCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCCGAGCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCA
 CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTGACGGGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTCAGCTCTCACCGTCTCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAGGCT
 TCTATCCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCTCTGCTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
 NO: 254)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab12.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCRASQSVYNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDV
 ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 112)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab12.

QVLTQSPSSLSASVGDRTVINCRASQSVYNNYLAWYQQKPKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDV
 ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 111)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: negrita: CDR2: subrayado: CDR3: cursiva

QVLTSPPSLASVGDRTINCRASQSVYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSDCSNGDCCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 115, 116, 117, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab12. CDR1: negrita: CDR2: subrayado: CDR3: cursiva

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCGGGGCCAGTCAG
AGTGTTTACTATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 251)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab12.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCGGGGCCAGTCAGA
GTGTTTACTATAACAACCTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGTTCTTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGCAGTTATGATTGTAATGGTGATTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAATGCCCTGTGTGCTGCTGTAATACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGCAAGGACAGCAGCTACAGCCTCAGCAGCAGCCTGA
CGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGGCTCGCCCTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 252)

Figura 13

Ab13Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab13.

QSVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFSSNAMWVVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
 NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
 FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
 SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
 WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab13.

QSVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFSSNAMWVVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
 NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 123)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

QSVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGDFSSNAMWVVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
 NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGLVTVSS (SEQ ID NOS: 128, 129, 130, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: negrita; CDR2: subrayado; CDR3: cursiva.

CAGTCGGTGAGGAGTCCGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATT
 GACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGCTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATCGGATGCAATTIACA
 TGGTGATGGCAGCACATACACGCGAGCTGGGTGAATGGCGATTCTCCATCTCCAAACCTCGTCGACCAACGGTGACT
 CTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGATATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGGCCCGGCA
 CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 263)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (quimera) de Ab13.

CAGTCGGTGAGGAGTCCGGGGGAGGCCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
 GACTTCAGTAGCAATGTGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGATCGGATGCAATTTACAAT
 GGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGTGAAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAACCTCGTCGACCAAGGTGACTC
 TGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGCCCGGGCAC
 CCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGG
 GGACAGCGGCCCTGGGCTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGGAACCTCAGGCCGCCCTG
 ACCAGCGCGTGACACACTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTT
 CCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAAGAGAGTTG
 AGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCT
 CTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGTCTCCCGGACCCCTGAGTGCATGCGTGGTGGACGTGAGCCAC
 GAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGGAGGA
 GCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGACACGAGTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA
 GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACC
 ACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGCTGCTGCTCAAGGCTT
 CTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCT
 GGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGTTAAATGA (SEQ ID
 NO: 264)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab13.

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVITNCQASESYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCD
 DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab13.

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVITNCQASESYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCD
 DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 121)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCCQASESLYNNALAWFQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSV~~DGV~~AFAGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 125, 126, 127, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (quimera) de Ab13. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGT
GACAGTCTTTATAATAACAACGCCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGA
TGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTTCAGTGGCGGTGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGT
GGCGTGCAAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAAGTGA~~TATGTTGATGGTGTTCGCTTTCGCGCGGA~~
GGGACCGAGGTGGTGTCAAACGT (SEQ ID NO: 261)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (quimera) de Ab13.

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTG
AGAGTCTTTATAATAACAACGCCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGATGC
ATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTTCAGTGGCGGTGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAAGTGA~~TATGTTGATGGTGTTCGCTTTCGCGCGGAG~~
GGACCGAGGTGGTCAAACGTACGGTGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACCTGCCCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG
ACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCA~~CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC~~
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 262)

Figura 14

Ab14Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab14.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFC¹TRGDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFP²AVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGSPSVFLFPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab14.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFC¹TRGDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 133)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab14. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYY**MQWVRQAPGKGLEWVGIGSDGKTYATWAKGRFTISRDN**SKTTVYL
 QMNSLRAEDTAVYFC¹TRGD/WGQGLVTVSS (SEQ ID NOS: 138, 139, 140, respectivamente)

Secuencia de cadena pesada de región variable (humanizada) de Ab14. CDR1: **negrita**; CDR2: **subrayado**; CDR3: **cursiva**.

GAGGTGCAQCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCGAGTCTCTGGAA
 TCGGCCTCAGT**AGTACTACATGCAAT**GGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCCGAGTCA**ATGGTA**
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCGCATTCACCATCTCCAGAGACAA**TTCC**AAGACCACGGTGT
 ATCTTCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAAGGGAC
 CCTCGTCACCGTCCTCGAGC (SEQ ID NO: 273)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada (humanizada) de Ab14.

GAGGTGCAGCTTGTGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
 TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTACGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCCGAGTCAATTGGTA
 GTGATGGTAAGACATACTACGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAGACCAACGGTGT
 ATCTTCAAAATGAACAGCCTGAGAGTGAAGACACTGTGTGTAATTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAAGGA
 CCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTCCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCTCCAAAGAGCACCTCTGG
 GGGACAGCGGCCCTGGGTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGCAACGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGGCGCCT
 GACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC
 TCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
 GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACTGAACTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC
 TCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGTGTGGACGTGAGCCA
 CGAAGACCTGAGGTCAAAGTTCAAAGTGTACGTGTGACGGGTGAGGTGCATTAATGCCAAGACAAGCCCGGGAGG
 AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAGAAAGAACAGGTGACCTGCTGCTGCTCAAGGCT
 TCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCCCTCCCGTGC
 TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGCAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID
 NO: 274)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab14.

QVLTSQSSLSASVGDRTVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 132)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab14.

QVLTSQSSLSASVGDRTVINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED
 VATYYCLGSYDCSRGDCVFVGGGTKEIKR (SEQ ID NO: 131)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab14. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCAQSNVNNNYLA^WYQQKPKVKQLIY^{STSLA}SGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC^{LGSDCSR}GDC^{CF}WFGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 135, 136, 137, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable (humanizada) de Ab14. CDR1: **negrita**; CDR2: subrayado; CDR3: *cursiva*.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AATGTTTACAATAACAAC^{TACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC}
ATCCACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC^{TCTCACCATCAGCAGC}
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA^{TTTGTTTTCGGCGGAG}
GAACCAAGGTGGAATCAAAACGT (SEQ ID NO: 271)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera (humanizada) de Ab14.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAAC^{TACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC}
CACTCTGGCATCTGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC^{TCTCACCATCAGCAGCCTG}
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGA^{TTGTTTTCGGCGGAGG}
AACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAAC^{TGCCTCTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC}
TCCAATCGGGTAAC^{TCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGCAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTACGACGACCCCTGA}
CGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAGTCTACGCTGCGAAGTCA^{CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA}
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (SEQ ID NO: 272)

Figura 15

ELISA de CGRPα humano

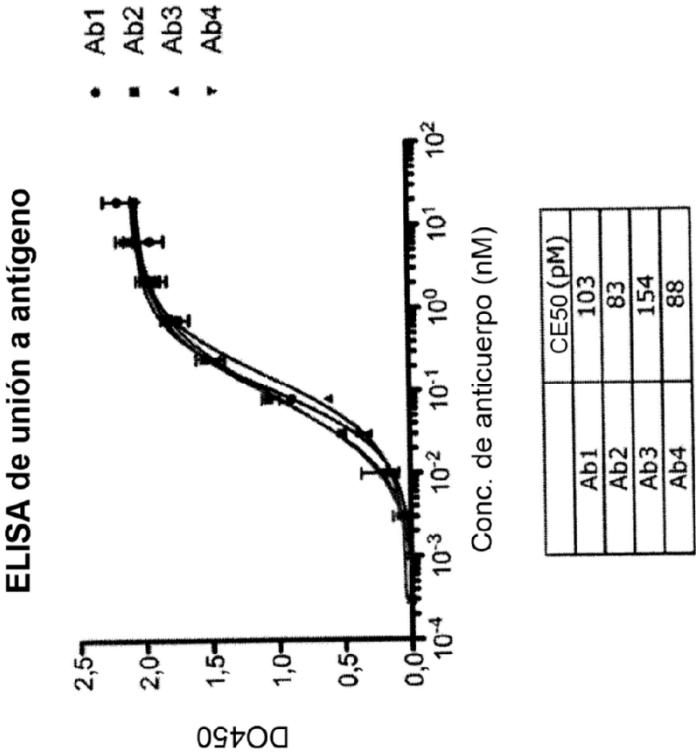


Figura 16

ELISA de CGRPα humano

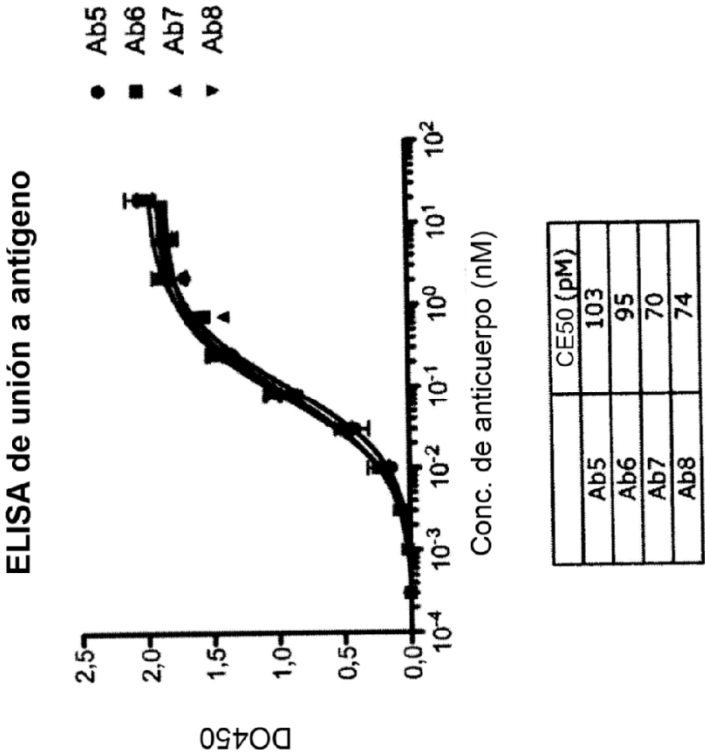


Figura 17

ELISA de CGRPα humano

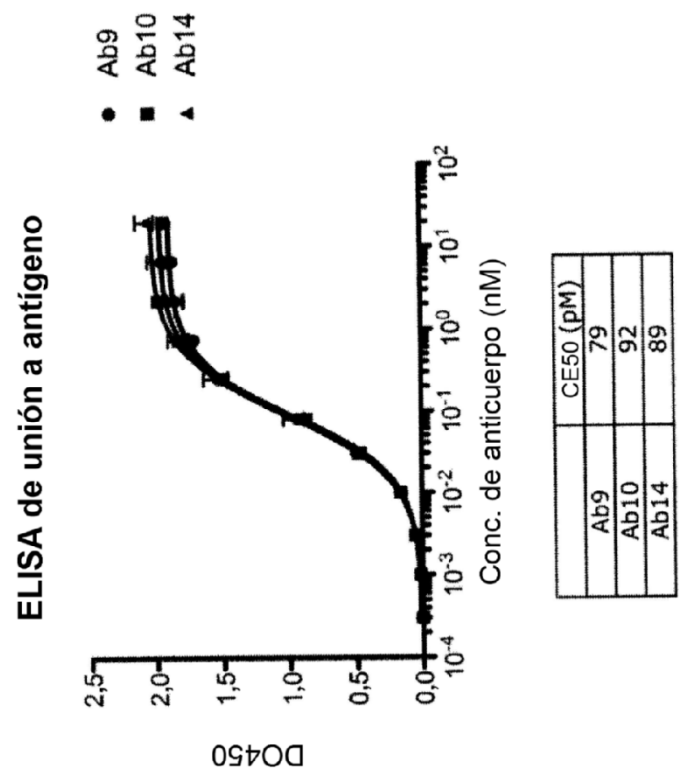


Figura 18

ELISA de CGRPα humano

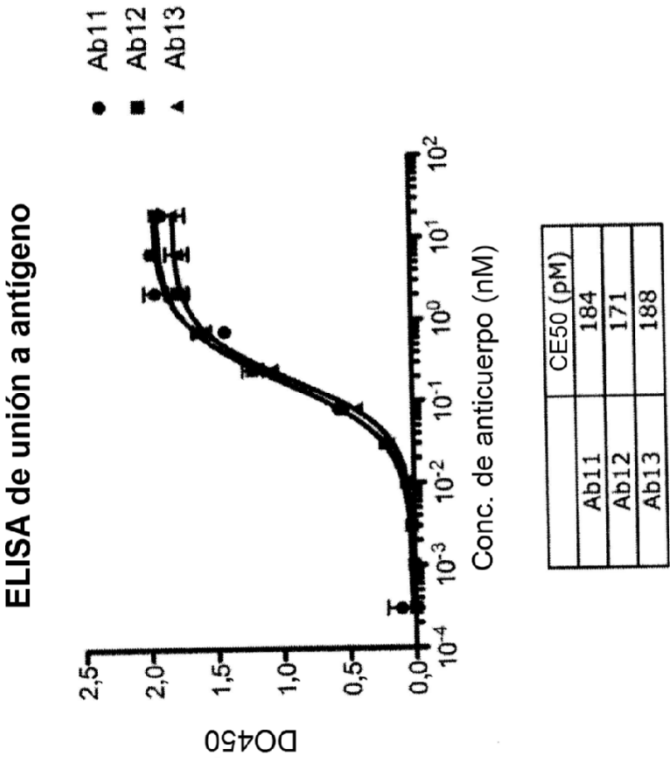
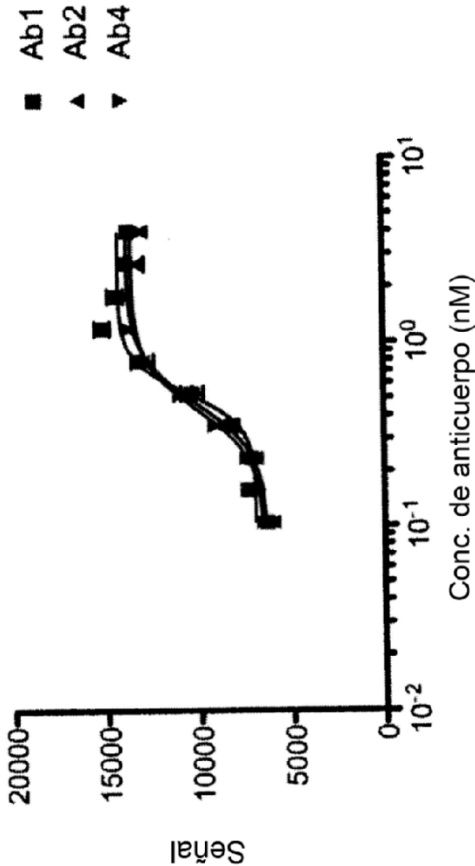


Figura 19

AMPc de CGRP α humano

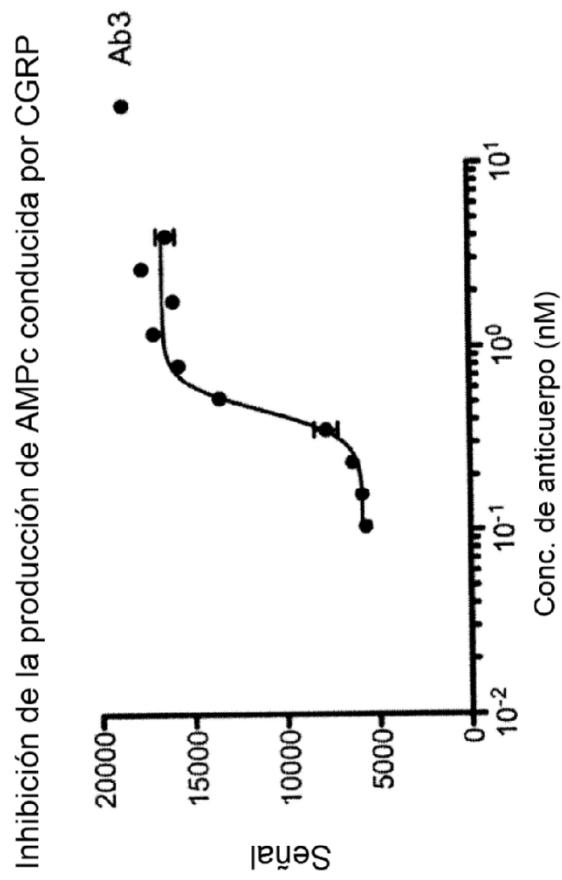
Inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP



	CI50 (pM)
Ab1	531
Ab2	452
Ab4	429

Figura 20

AMPc de CGRP α humano



Ab3	CI50 (pM)
	452

Figura 21

AMPc de CGRPα humano

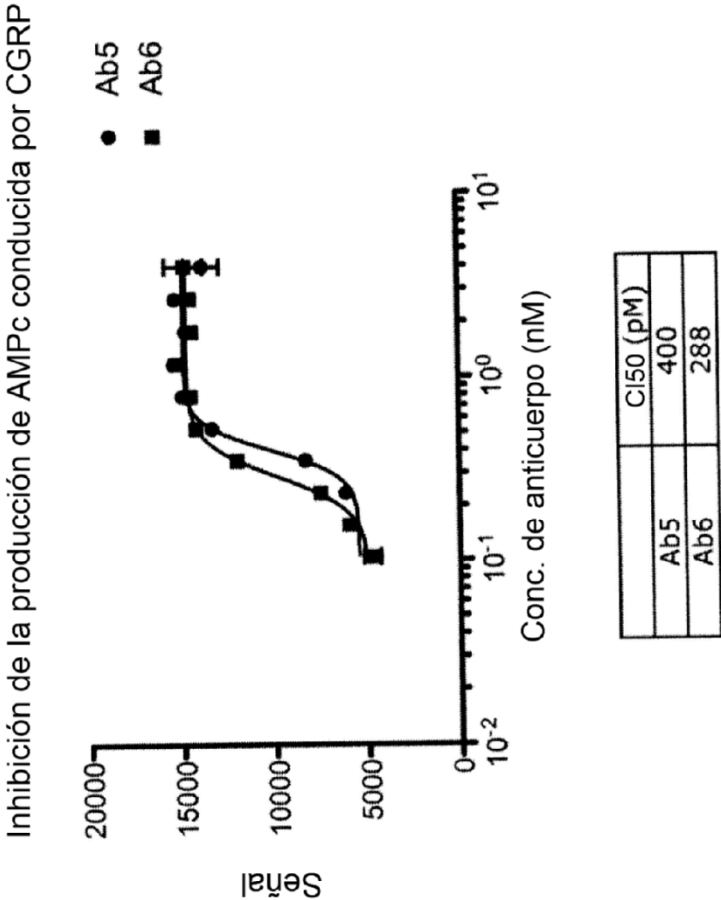


Figura 22

AMPc de CGRPα humano

Inhibición de la producción de AMPc conducida por CGRP

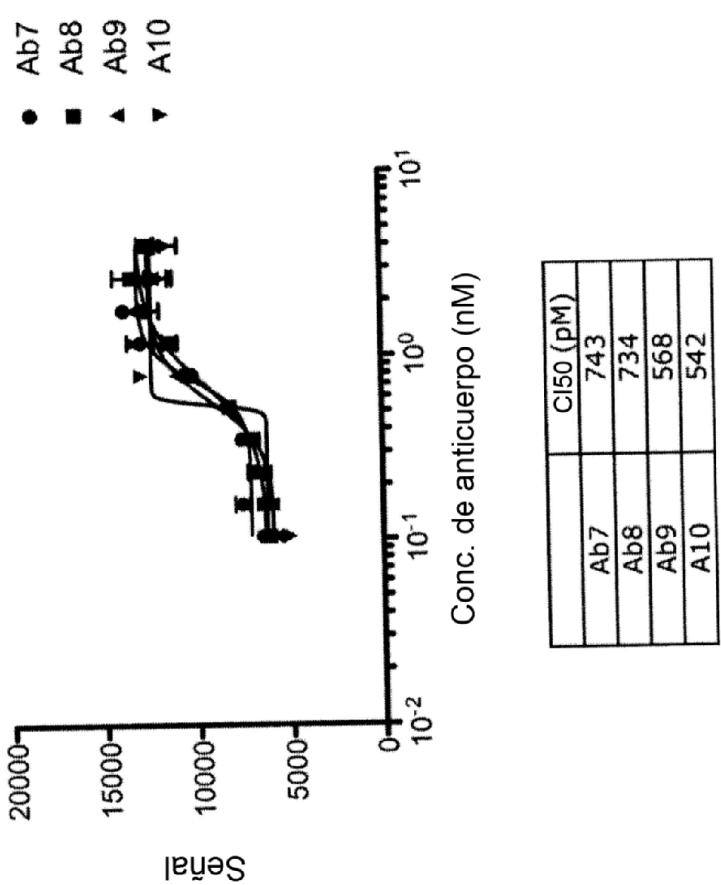


Figura 23

AMPc de CGRPα humano

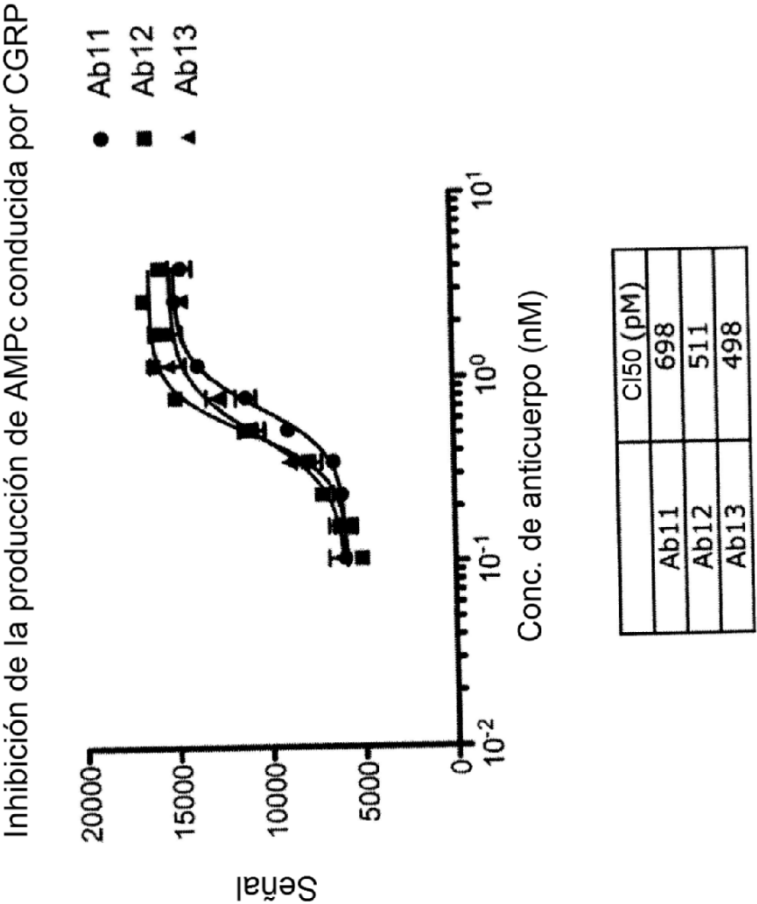


Figura 24

AMPc de CGRPα humano

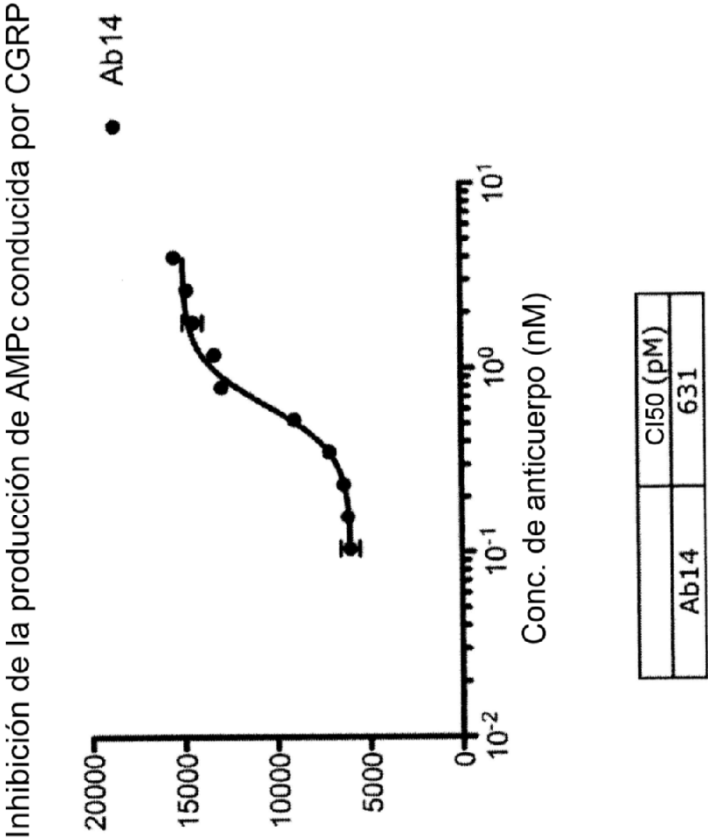


Figura 25

AMPc de CGRPβ humano

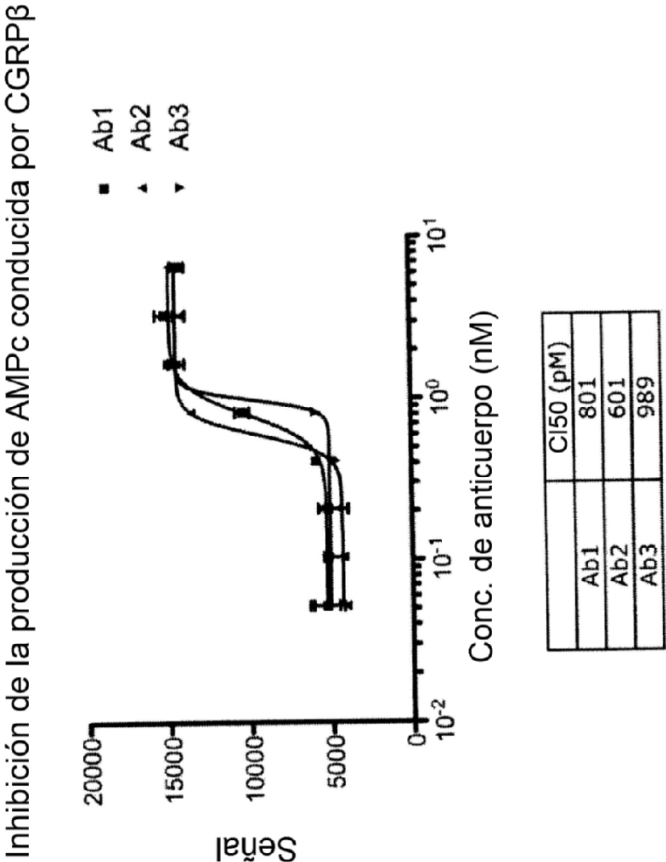


Figura 26

AMPc de CGRPβ humano

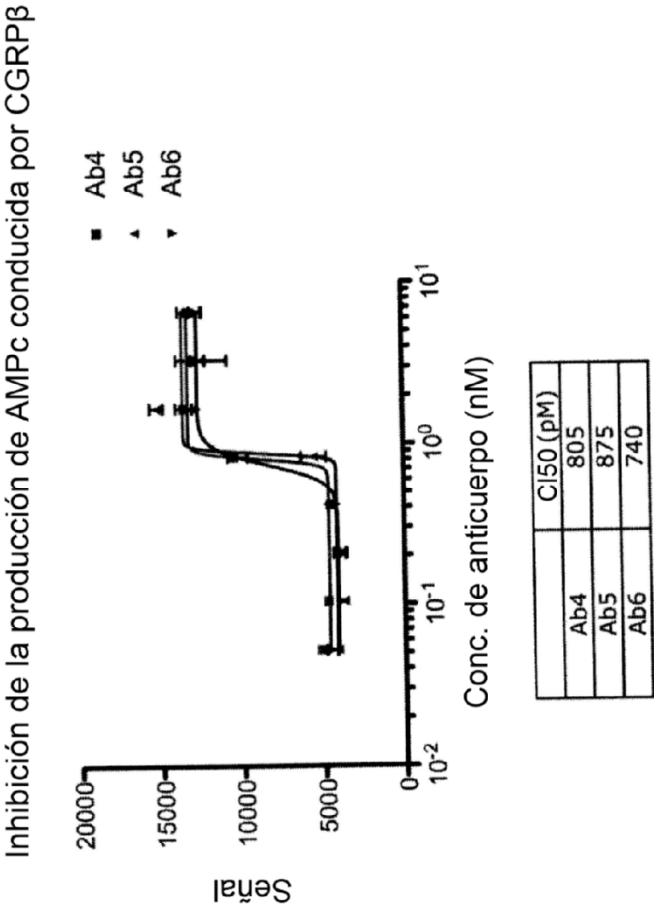


Figura 27

AMPc de CGRPβ humano

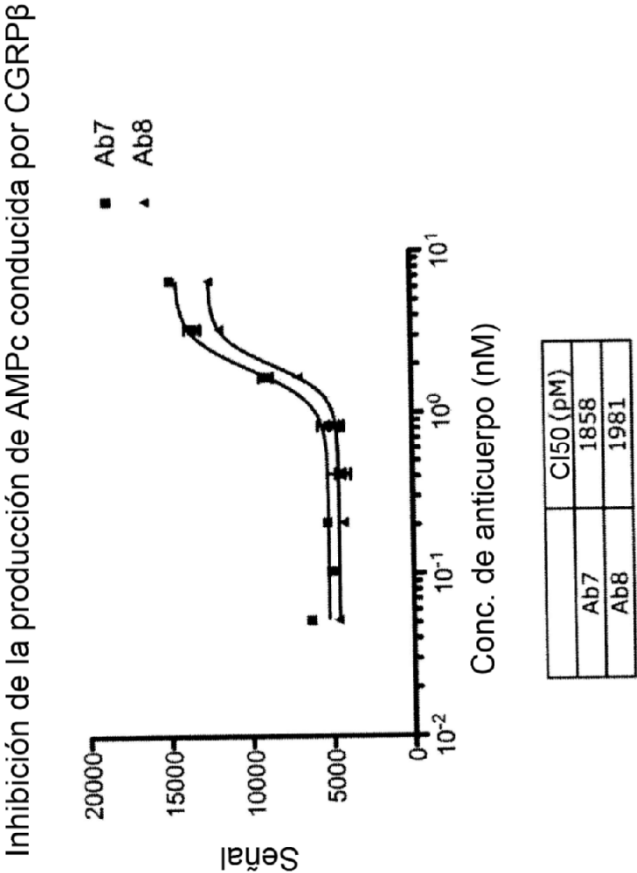


Figura 28
AMPc de CGRP β humano

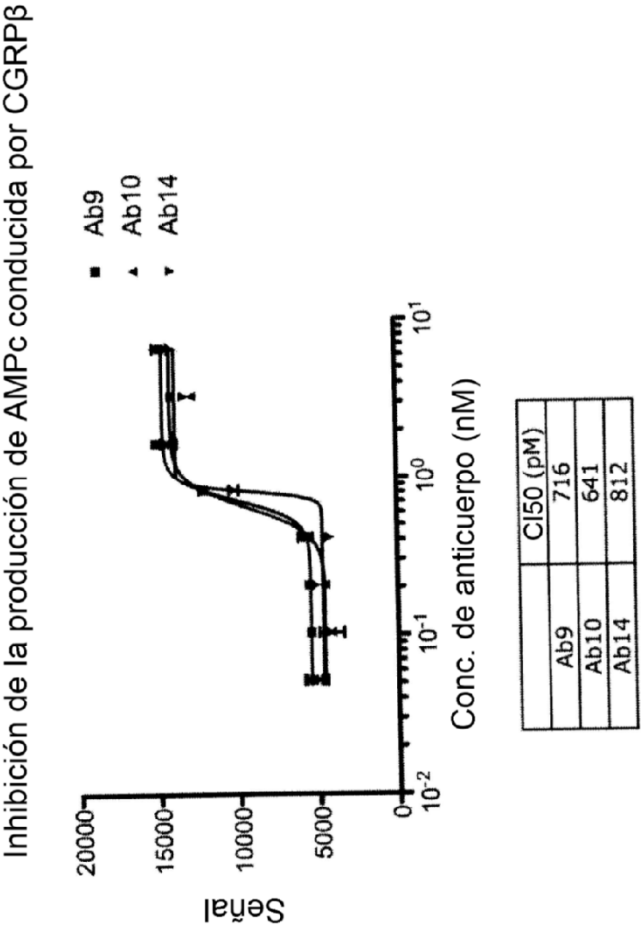


Figura 29

AMPc de CGRP β humano

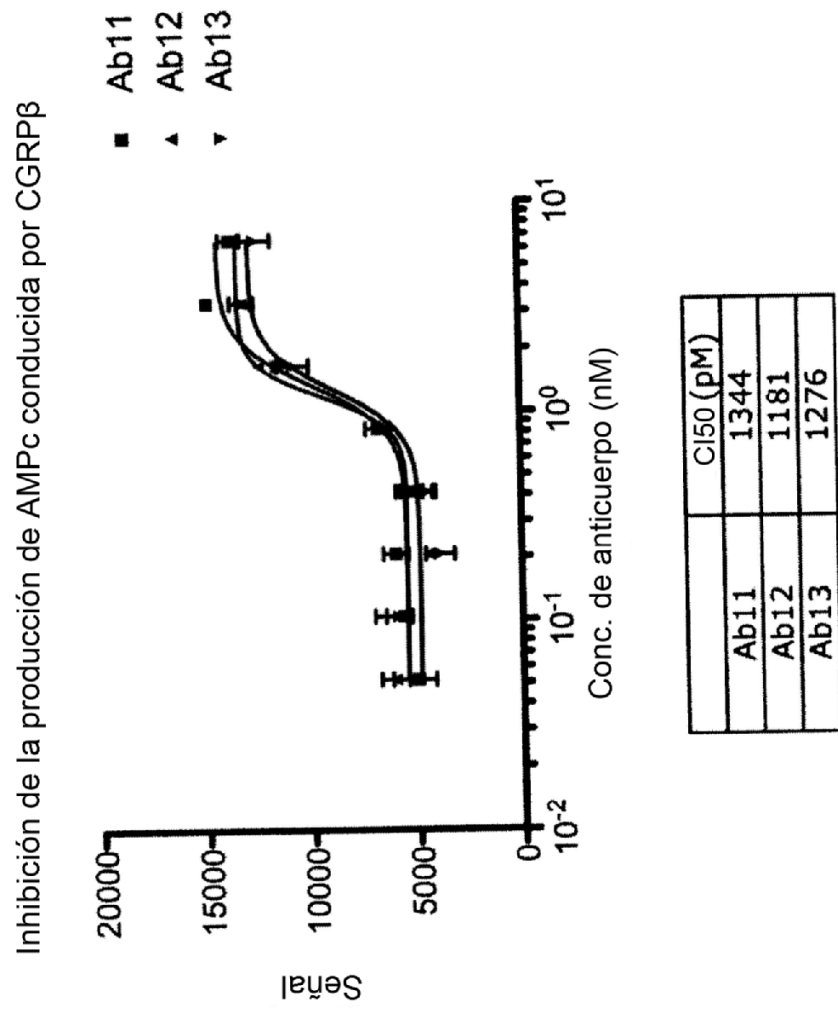


Figura 30

AMPc de CGRP de Rata

Inhibición de la producción de AMPc conducida por rtCGRP

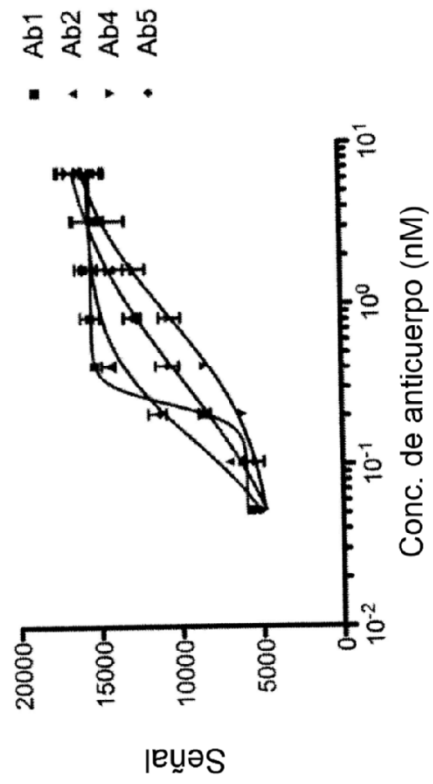
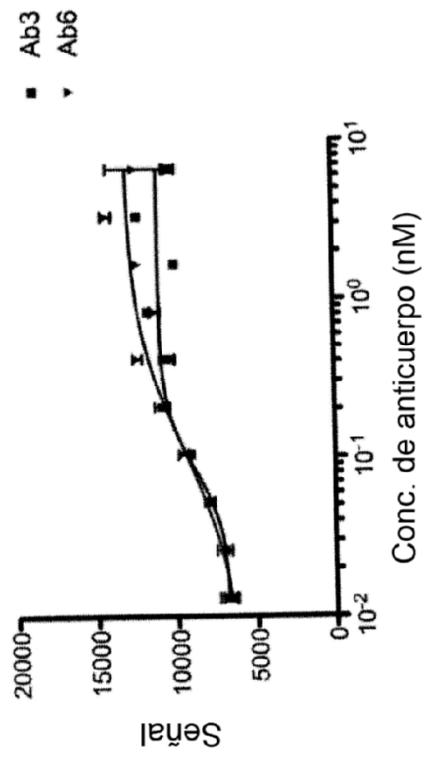


Figura 31

AMPc de CGRP de Rata

Inhibición de la producción de AMPc conducida por rtCGRP

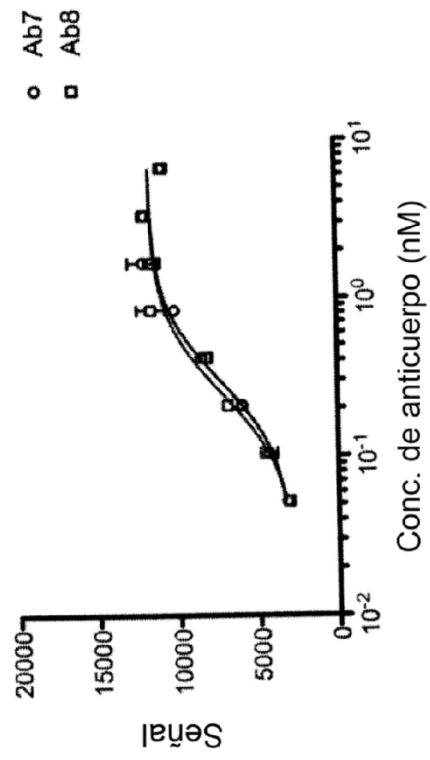


	CI50 (pM)
Ab3	85
Ab6	111

Figura 32

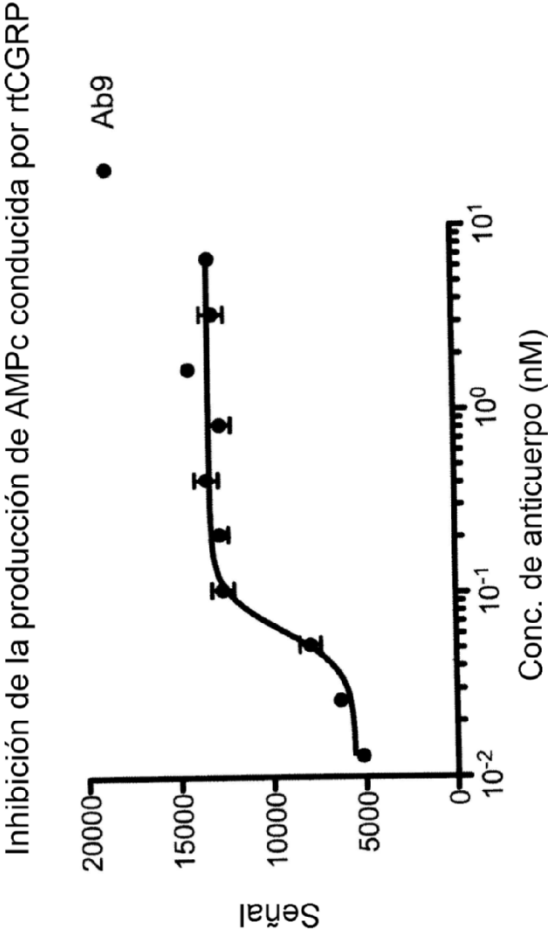
AMPc de CGRP de Rata

Inhibición de la producción de AMPc conducida por rtCGRP



	CI50 (pM)
Ab7	297
Ab8	243

Figura 33
AMPc de CGRP de Rata



Ab9	CI50 (pM)
	62

Figura 34
AMPc de CGRP de Rata

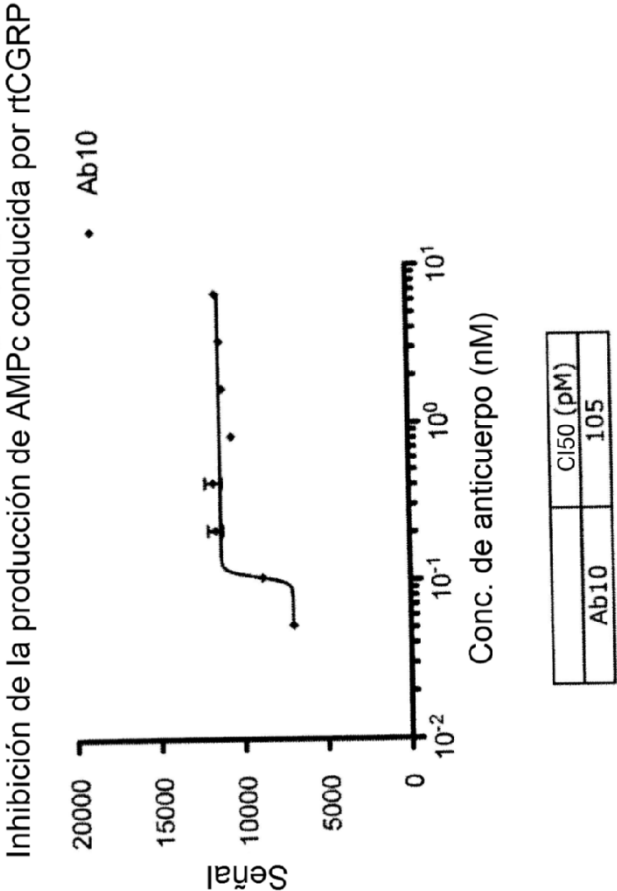


Figura 35

AMPc de CGRP de Rata

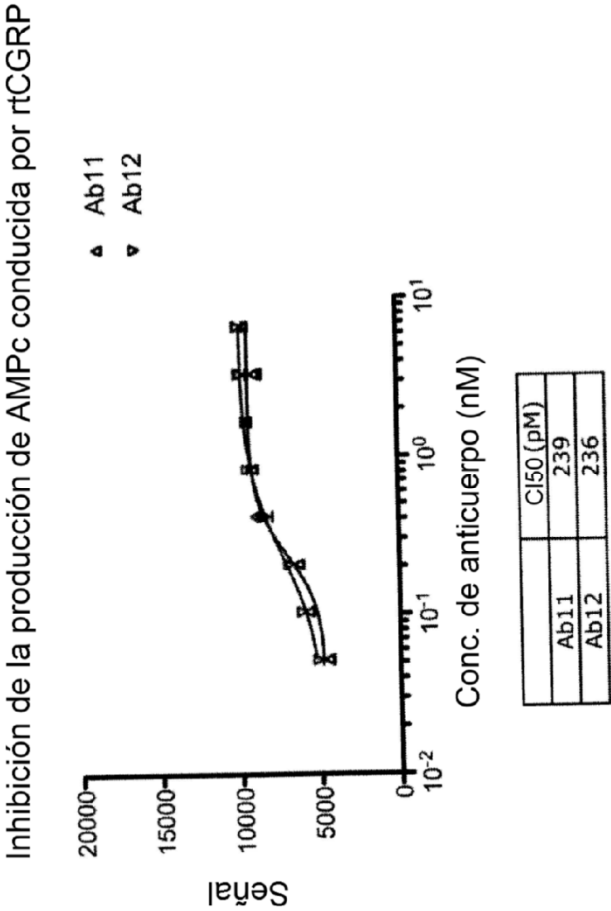


Figura 36

AMPc de CGRP de Rata

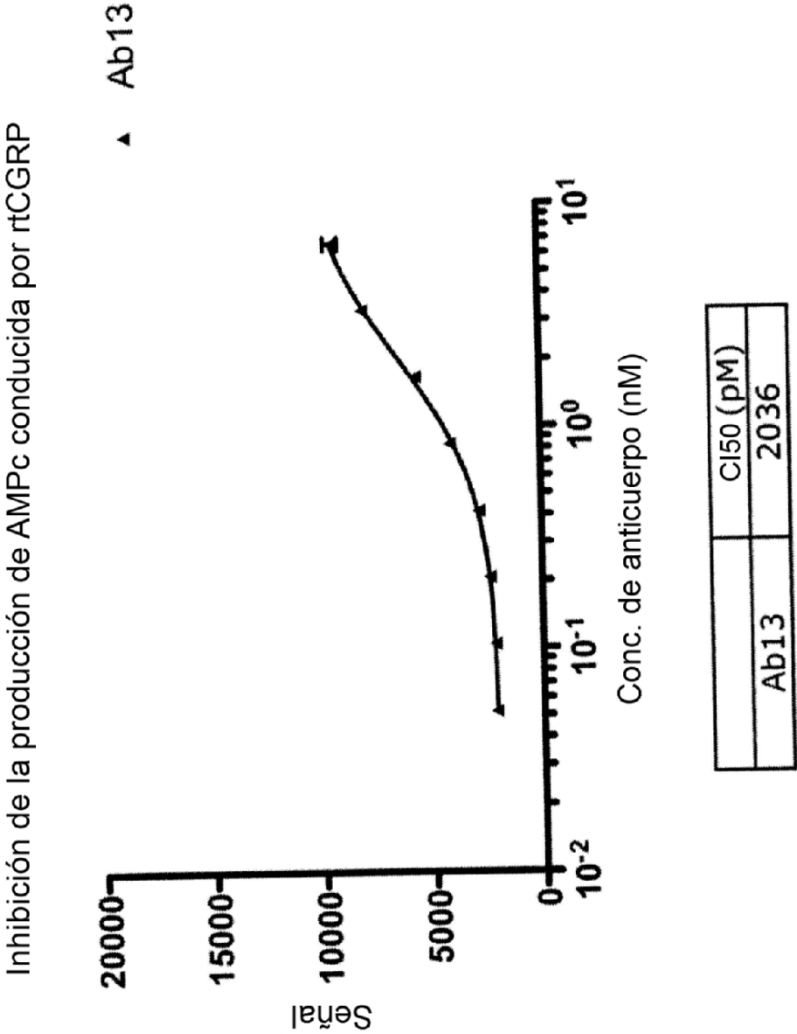


Figura 37

AMPc de CGRP de Rata

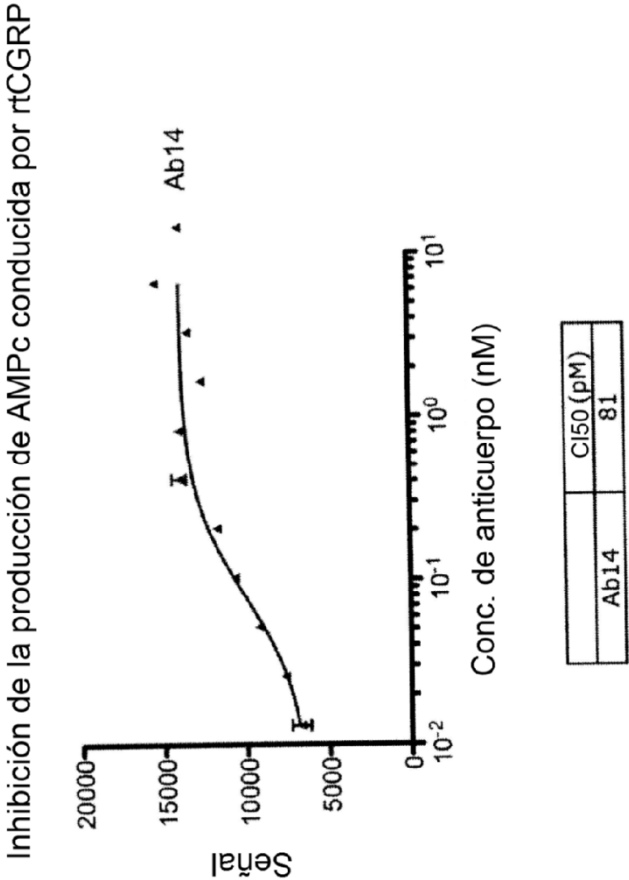


Figura 38
Inhibición de la unión de radioligando

	Cl₅₀(nM)	K_i (nM)
Ab1	0,585	0,46
Ab2	0,482	0,378
Ab3	2,49	10,96
Ab4	0,579	0,455
Ab5	0,586	0,461
Ab6	2,46	1,94
Ab7	4,53	3,56
Ab8	0,936	0,736
Ab9	2,03	1,6
Ab10	0,28	0,22
Ab11	2,26	1,78
Ab12	0,315	0,248
Ab13	0,335	0,264

Figura 39

Reducción de la vasodilatación después de la administración de capsaicina

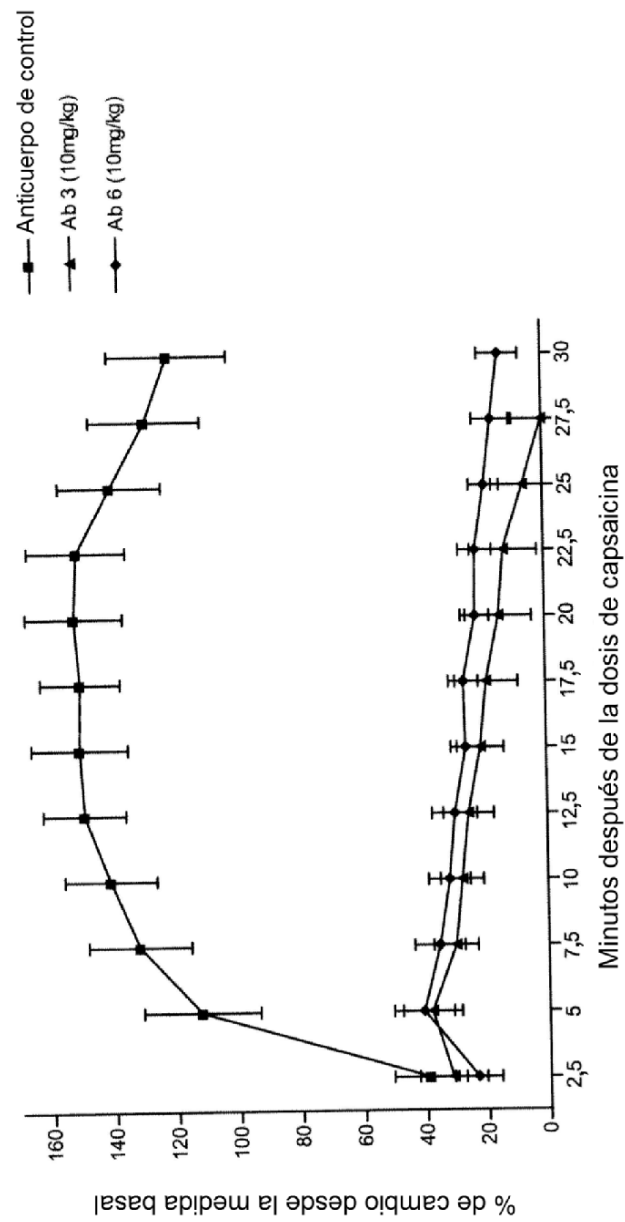


Figura 40

Reducción de la vasodilatación después de la administración de capsaicina

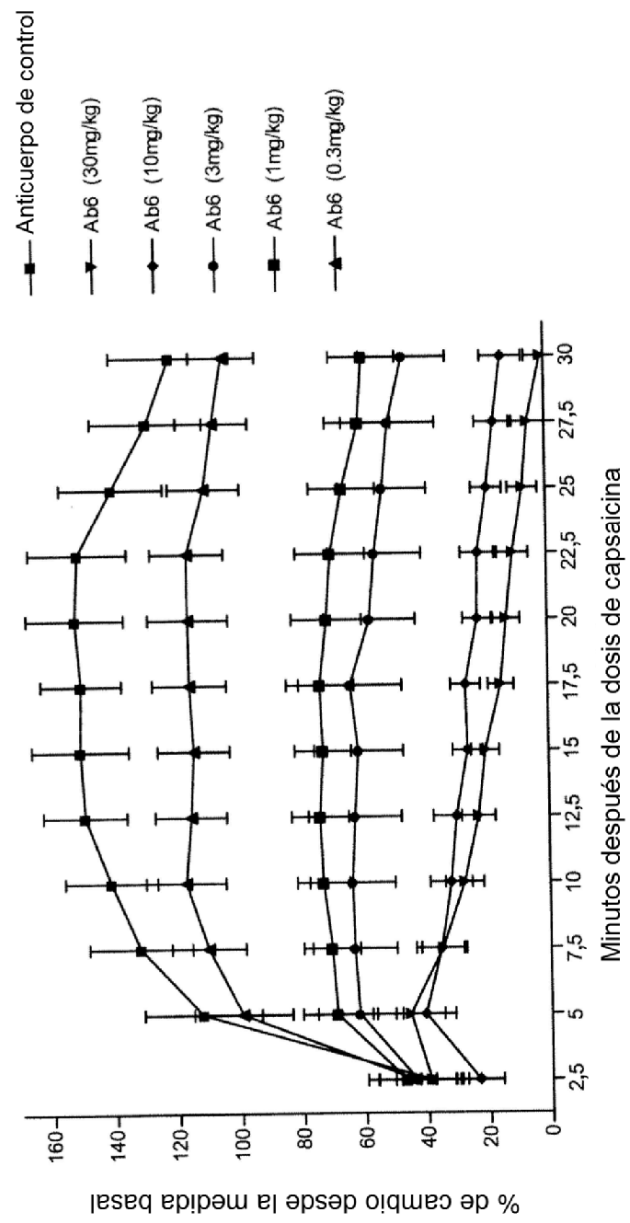


FIG. 41

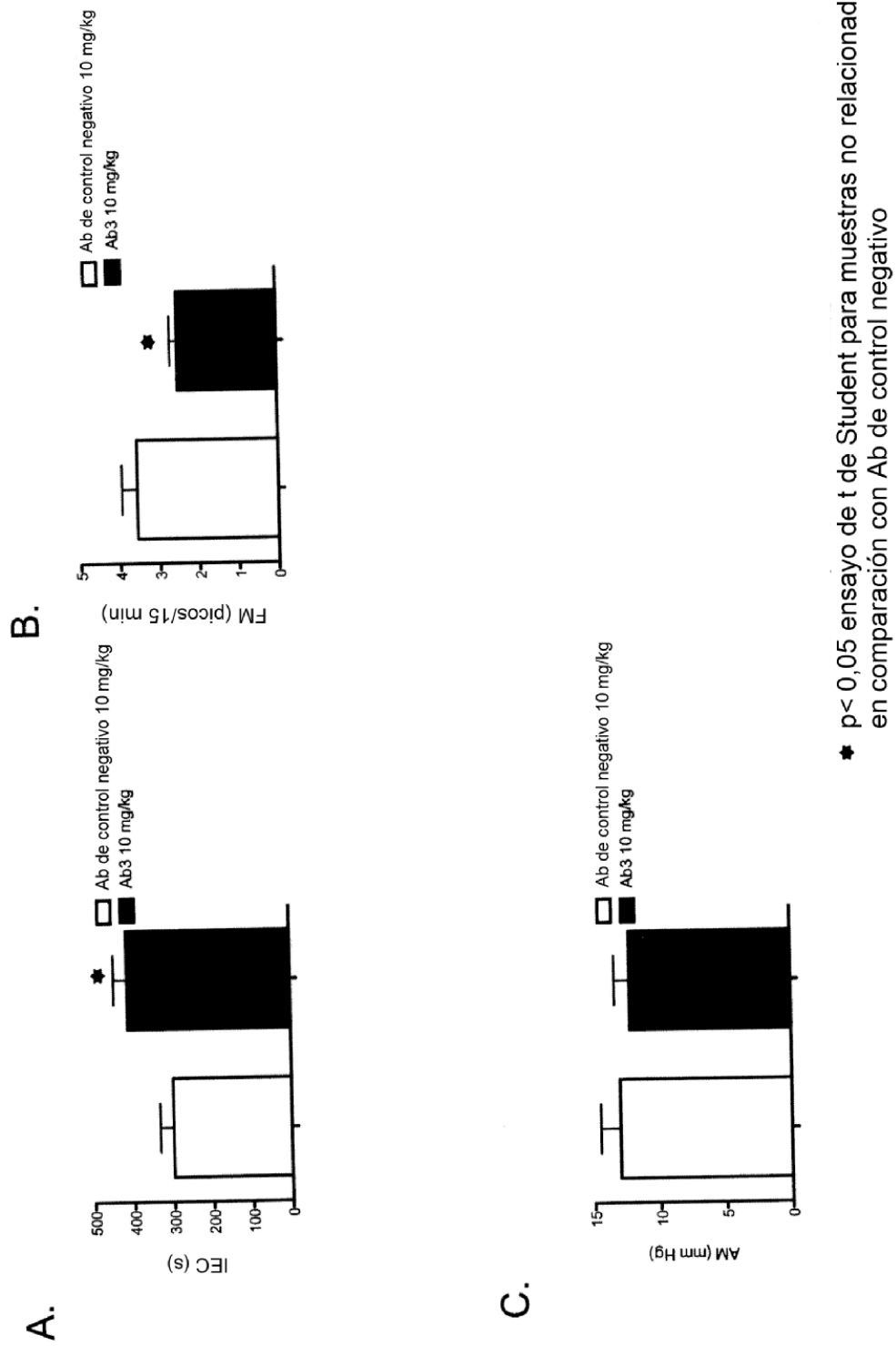


FIG. 42

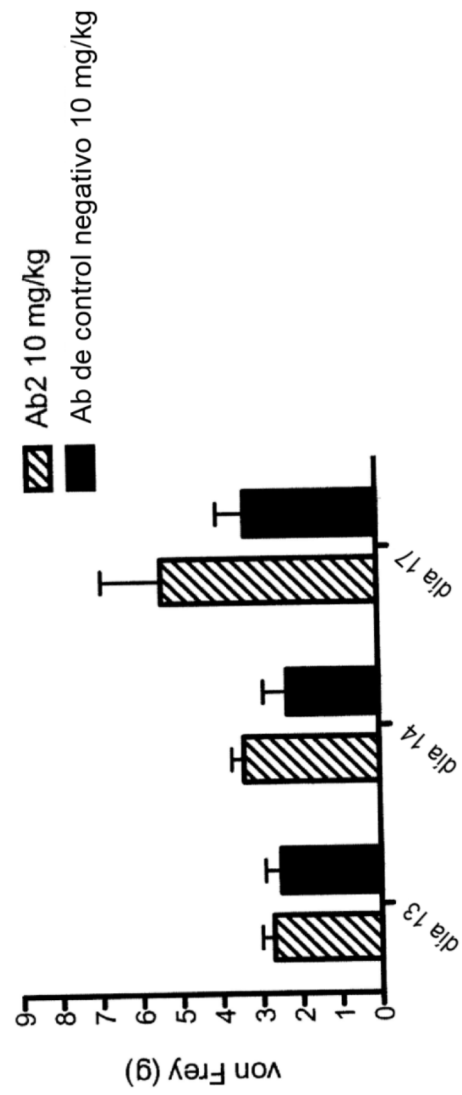
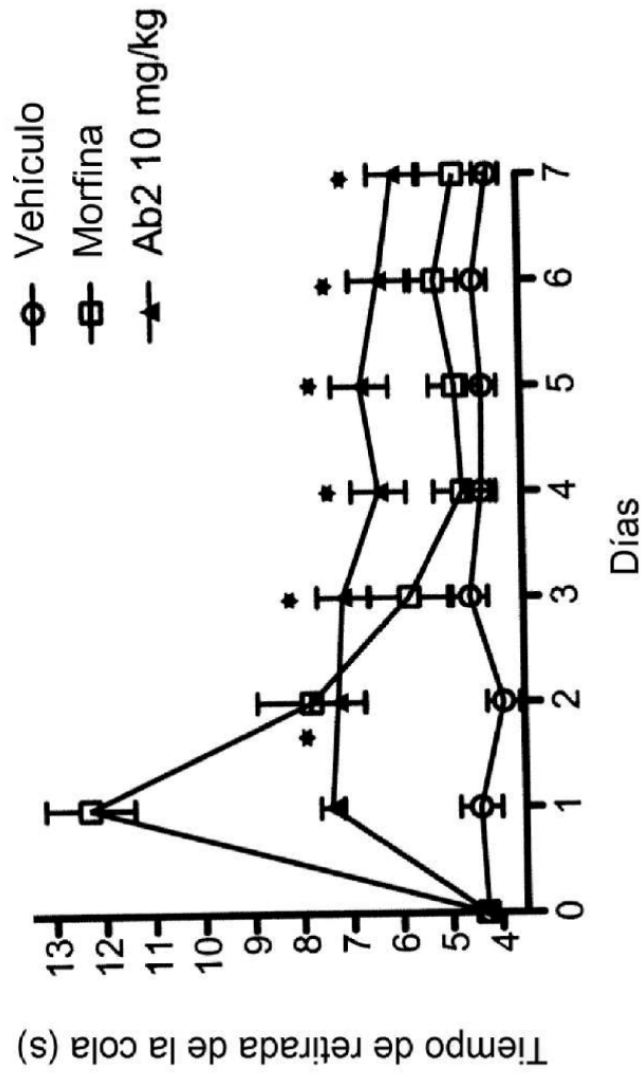


FIG. 43



* $p < 0,05$ ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett, en comparación con vehículo

FIG. 44

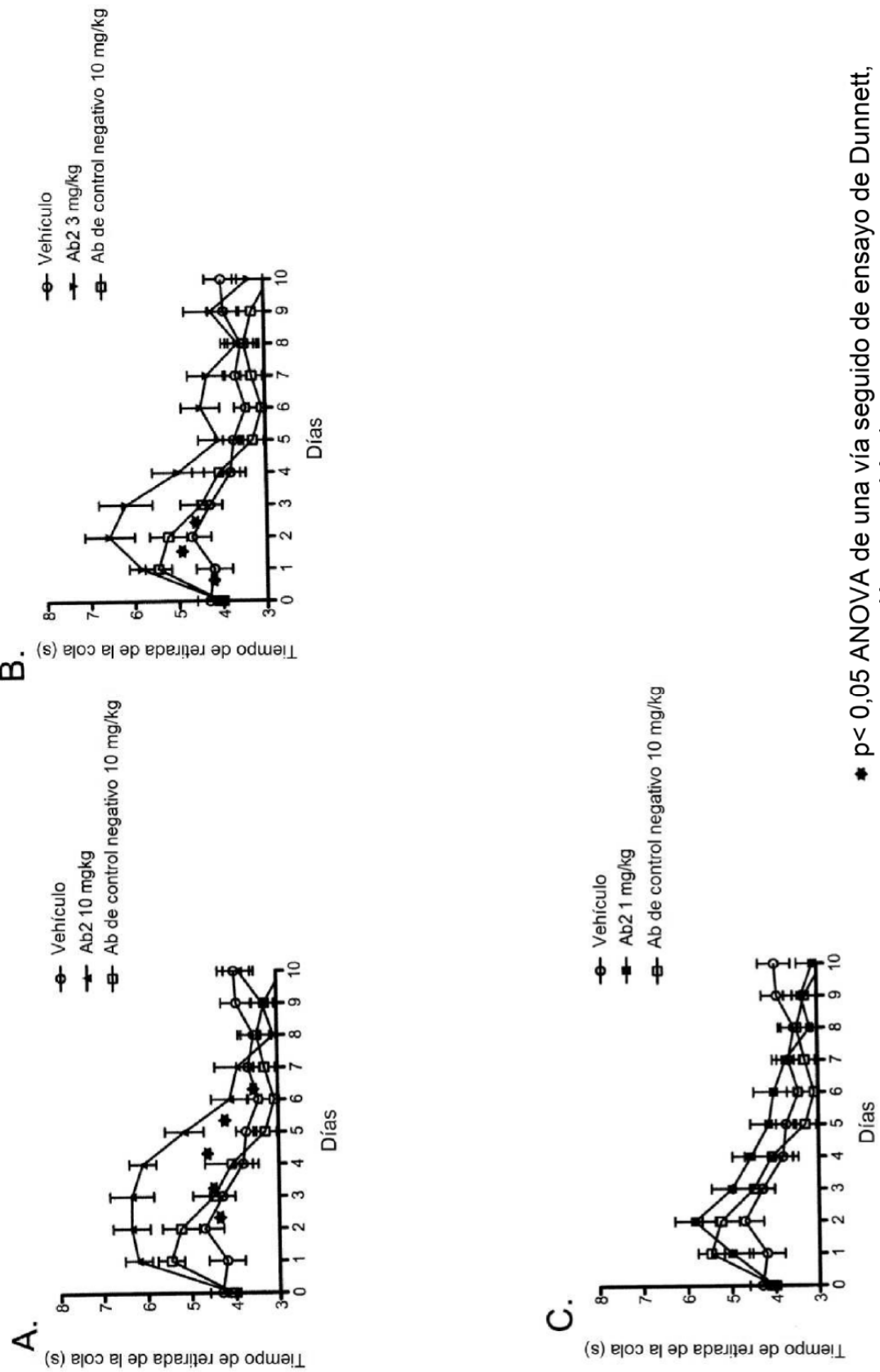


FIG. 45

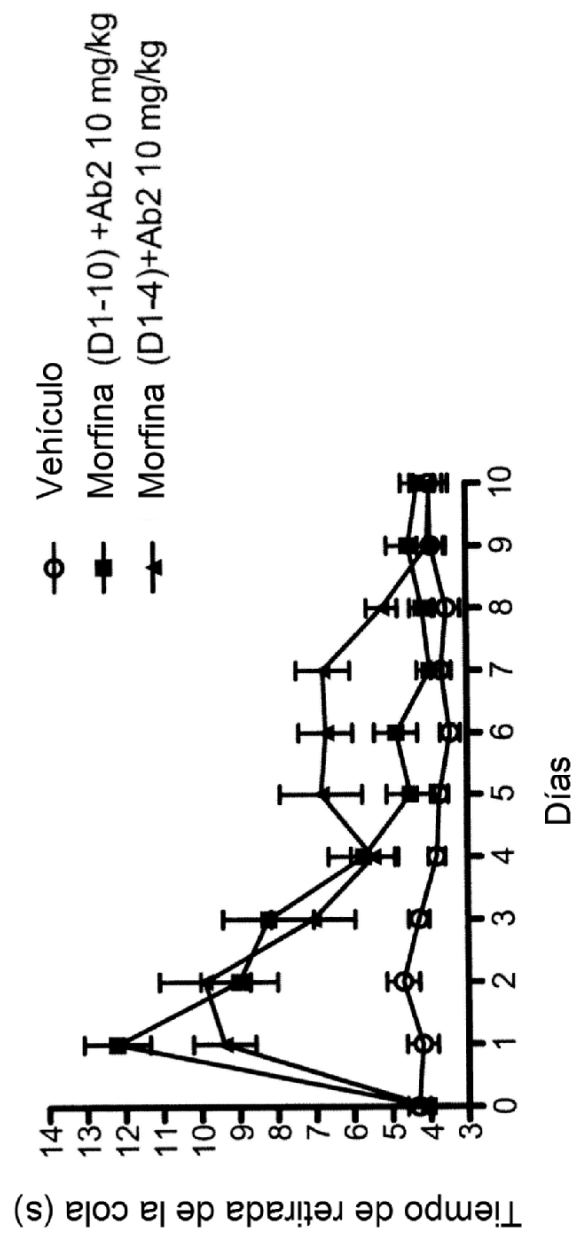
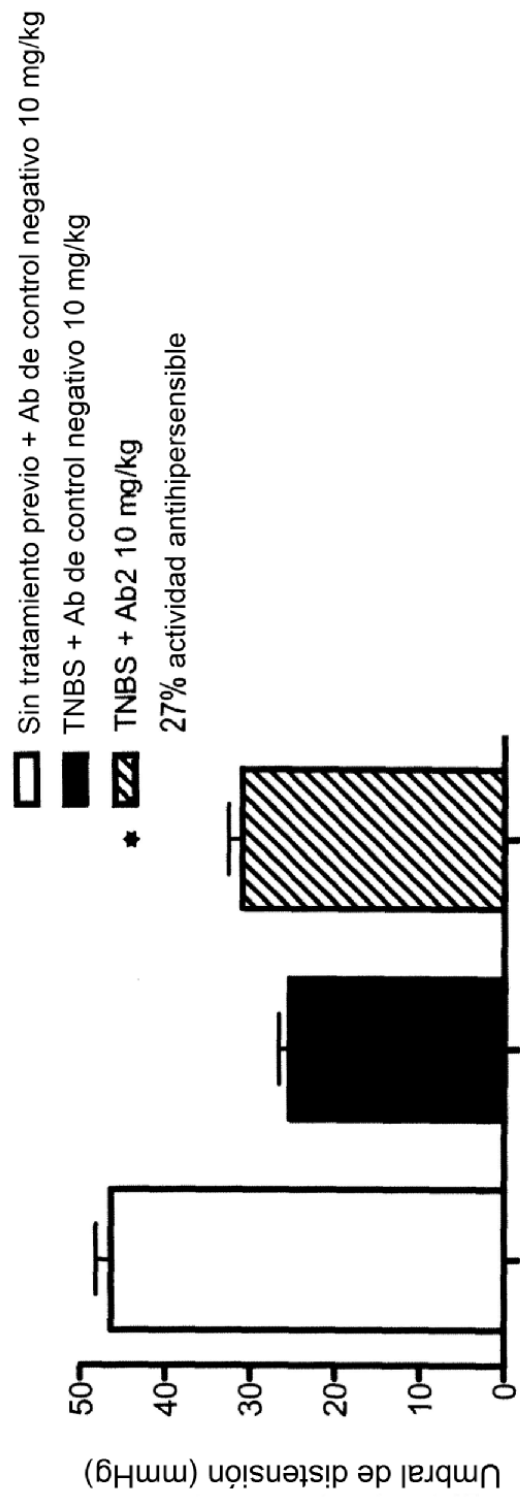


FIG. 46



* $p < 0,05$ ensayo de t de Student, comparación con grupo de TNBS + control negativo