

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 925**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2015** **PCT/US2015/044479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016** **WO16171742**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2015** **E 15754071 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 3285803**

54 Título: **Métodos para tratar o prevenir la cefalea por migraña**

30 Prioridad:

24.04.2015 US 201562152708 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

SUN, HONG;
DUNAYEVICH, EDUARDO;
LENZ, ROBERT A. y
VARGAS, GABRIEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 771 925 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

Métodos para tratar o prevenir la cefalea por migraña

5 Descripción del archivo de texto presentado electrónicamente

La presente solicitud contiene una lista de secuencias, que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII. La copia en formato electrónico de la lista de secuencias, que se creó el 3 de agosto de 2015, se llama A-1945-WO-PCT_ST25.txt y es de 134 *kilobytes* de tamaño.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a los campos de neurología y biofarmacéutica. En particular, la invención se refiere al tratamiento profiláctico de las migrañas usando un anticuerpo que inhibe selectivamente el receptor del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) humano.

15 Antecedentes de la invención

La migraña es una afección neurológica común y compleja que se caracteriza por ataques episódicos graves de cefalea y características asociadas, que pueden incluir náuseas, vómitos, sensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento. En algunos pacientes, la cefalea va precedida o acompañada por signos o síntomas de advertencia sensorial (es decir, auras). El dolor por cefalea puede ser grave y también puede ser unilateral en determinados pacientes. Los ataques de migraña alteran la vida diaria y cuestan billones de dólares cada año en ausencias laborales y rendimiento deteriorado (Modi y Lowder, *Am. Fam. Physician*, Vol. 73:72-78, 2006).

La migraña es una enfermedad muy prevalente en todo el mundo con aproximadamente un 15 % de la población europea y un 12 % de la población estadounidense que padece ataques de migraña (Lipton *et al.*, *Neurology*, Vol. 68:343-349, 2007). Adicionalmente, se ha descubierto que las migrañas están asociadas con varias comorbilidades psiquiátricas y médicas tales como depresión y vasculopatías (Buse *et al.*, *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Vol. 81:428-432, 2010; Bigal *et al.*, *Neurology*, Vol. 72:1864-1871, 2009).

El documento WO 2010/075238 divulga anticuerpos, antirreceptor CGRP para su uso en el tratamiento de migrañas.

La cefalea por migraña se trata habitualmente de forma aguda, principalmente con analgésicos y una clase de fármacos llamado triptanos (Humphrey *et al.* *Ann NY Acad Sci.*, Vol. 600:587-598, 1990; Houston y Vanhoutte, *Drugs*, Vol. 31:149-163 1986). Los triptanos, que son agonistas selectivos de serotonina 5-HT_{1B/1D}, son fármacos eficaces para migraña aguda y en general se toleran bien, pero están contraindicados en presencia de enfermedad cardiovascular debido a su potencial de vasoconstricción coronaria. Además, muchos pacientes con migraña no responden favorablemente a los triptanos. En un metaanálisis de 53 ensayos, hasta un tercio de todas las personas con migraña y un 40 % de todos los ataques de migraña no respondieron a triptanos (Ferrari *et al.*, *Lancet*, Vol. 358:1668-1675, 2001).

La profilaxis de la migraña es un área de gran necesidad médica insatisfecha. Aproximadamente un 40 % de la población de pacientes con migraña se beneficiaría del tratamiento preventivo (Lipton *et al.*, *Neurology*, Vol. 68:343-349, 2007). Sin embargo, únicamente un 12 % aproximadamente de los pacientes reciben algún tratamiento preventivo debido en parte a la eficacia limitada y los problemas significativos de tolerabilidad y seguridad con los tratamientos preventivos disponibles. El topiramato, un anticonvulsivo que bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje y determinados receptores de glutamato (AMPA-kainato) es la medicación más habitualmente usada para la profilaxis de la migraña en los Estados Unidos. El topiramato es el único agente profiláctico para migrañas con eficacia demostrada tanto en pacientes con migraña episódica como en pacientes con migraña crónica a través de ensayos aleatorizados controlados con placebo (Diener *et al.*, *Cephalalgia*, Vol. 27:814-823, 2007; Silberstein *et al.*, *Headache*, Vol. 47:170-180, 2007). Sin embargo, aproximadamente un 50 % de los pacientes no logran responder al topiramato y lo toleran mal. Los acontecimientos adversos habituales asociados con el tratamiento con topiramato incluyen parestesia, anorexia y acontecimientos adversos cognitivos, incluyendo ralentización psicomotora, somnolencia, dificultades en el habla y dificultades con la memoria y la concentración (Brandes *et al.*, *JAMA*, Vol. 291:965-973, 2004; Adelman *et al.*, *Pain Med.*, Vol. 9:175-185 2008; Silberstein *et al.*, *Arch Neurol.*, Vol. 61:490-495, 2004). En un estudio de dosis flexible sin enmascaramiento, un 20 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento con topiramato a causa de los efectos adversos (Nelles *et al.*, *Headache*, Vol. 49:1454-1465, 2009).

Por tanto, los que padecen migrañas tienen una necesidad médica urgente de opciones de tratamiento más eficaces y/o tolerables.

65 Sumario de la invención

La presente invención se basa, en parte, en la identificación de una pauta terapéutica para reducir de forma eficaz la frecuencia, gravedad y/o duración de la cefalea por migraña en pacientes que lo necesitan, sin efectos secundarios adversos o con efectos secundarios adversos mínimos. Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona un medio para prevenir o reducir la aparición de cefalea por migraña en un paciente que lo necesita.

Que comprende administrar al paciente un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo a una dosis de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 210 mg al mes. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un medio para su uso en el tratamiento profiláctico de un paciente para las migrañas, que comprende administrar al paciente un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo a una dosis de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 210 mg al mes.

En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente a una dosis suficiente para reducir el número de días al mes con cefalea por migraña que experimenta el paciente en comparación con el número de días al mes con cefalea por migraña antes del tratamiento o el número de días al mes con cefalea por migraña que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo. En algunas realizaciones, la dosis de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo administrada al paciente es suficiente para reducir el número de días al mes con cefalea por migraña en el paciente en al menos un 50 % en comparación con el número antes del tratamiento o el número que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente a una dosis suficiente para reducir el número de horas al mes con cefalea por migraña que experimenta el paciente en comparación con el número de horas al mes con cefalea por migraña antes del tratamiento o el número de horas al mes con cefalea por migraña que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo. En otras determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente a una dosis suficiente para reducir el número de días al mes de uso de medicación específica para migrañas que experimenta el paciente en comparación con el número de días al mes de uso de medicación específica para migrañas antes del tratamiento o el número de días al mes de uso de medicación específica para migrañas que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo.

En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente a una dosis suficiente para reducir el número de días de incapacidad física debida a cefaleas por migraña en los pacientes en comparación con el número antes del tratamiento o el número que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo. En otras realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente a una dosis suficiente para reducir el impacto de la cefalea por migraña en las actividades diarias en comparación con el impacto antes del tratamiento o con el impacto que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo. La incapacidad física debida a cefalea por migraña y el impacto de la cefalea por migraña en las actividades diarias puede evaluarse usando varios cuestionarios validados como se describe en este documento.

En determinadas realizaciones, una dosis suficiente para reducir el número de días al mes con cefalea por migraña, y número de horas al mes con cefalea por migraña, el número de días al mes de uso específico para migrañas, incapacidad física debida a migraña y/o impacto de la migraña en las actividades diarias en un paciente que lo necesita es de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 210 mg al mes. En algunas realizaciones, la dosis suficiente es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 140 mg al mes. En una realización particular, la dosis suficiente es de aproximadamente 70 mg al mes. En otra realización particular, la dosis suficiente es de aproximadamente 140 mg al mes. En estas y otras realizaciones, la dosis de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra una vez al mes (QM).

En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a las dosificaciones descritas en este documento no causa sustancialmente un efecto secundario adverso en el paciente. En particular la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a las dosificaciones descritas en este documento no causa sustancialmente un efecto secundario adverso asociado con otros tratamientos profilácticos de las migrañas, incluyen efectos secundarios adversos asociados con antiepilépticos, beta bloqueantes y antidepresivos. En determinadas realizaciones, el número y tipo de efectos secundarios adversos asociados con la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión no es estadísticamente diferente del número y tipo de efectos secundarios adversos asociados con la administración de placebo.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente por vía parenteral. En realizaciones particulares, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente por inyección subcutánea. En una realización, la inyección subcutánea es una inyección en embolada, administrada al paciente una vez al mes. La inyección subcutánea puede suministrarse al

paciente con una jeringa prellenada o autoinyector que contiene una dosis mensual del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo.

5 En algunas realizaciones, los pacientes a los que se debe administrar el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo tienen o se han diagnosticado con migraña episódica. La migraña episódica puede ser migraña episódica de baja frecuencia o migraña episódica de alta frecuencia. En otras realizaciones, los pacientes a los que se debe administrar el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo de acuerdo con los métodos de la invención tienen o se han diagnosticado con migraña crónica.

10 En determinadas realizaciones de la invención, los pacientes a los que se debe administrar el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo no han recibido previamente ningún tratamiento profiláctico para cefalea por migraña (es decir, los pacientes son neófitos al tratamiento). En otras realizaciones de la invención, los pacientes a los que se debe administrar el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo no han tenido éxito con o son intolerantes a al menos otro tratamiento profiláctico para migrañas. Por tanto, los
15 pacientes a los que se debe administrar el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo no han tenido éxito con, en algunas realizaciones, o son intolerantes a al menos un antiepiléptico (por ejemplo, topiramato, ácido valproico), antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina), beta bloqueante (por ejemplo, propranolol, timolol) o toxina botulínica A. En una realización, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante a dos tratamientos profilácticos previos para las migrañas. En otra realización, el paciente no ha tenido éxito con o es
20 intolerante a tres tratamientos profilácticos previos para las migrañas.

En cualquier realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a un epítipo formado por aminoácidos en componentes polipeptídicos tanto de CRLR humano como de RAMP1 humano del receptor CGRP humano e inhibe selectivamente el receptor CGRP humano en
25 comparación con los receptores humanos de AM1, AM2 y/o amilina. En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno se une específicamente al receptor CGRP humano con $K_D \leq 100$ nM. En otras realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno se une específicamente al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 10$ nM.

30 El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo administrado al paciente comprende una CDRH1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 14, una CDRH2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 23, una CDRH3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 34, una CDRL1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 44, una CDRL2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 55 y una CDRL3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 65. En otra realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo administrado al
35 paciente comprende una CDRH1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 15, una CDRH2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 29, una CDRH3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 35, una CDRL1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 45, una CDRL2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 61 y una CDRL3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 66.

40 El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo para su uso en los métodos de tratamiento puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 80. En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo usado en los métodos de la invención comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera
45 que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 84. En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP tiene una región constante de IgG1 humana o una región constantes de IgG2 humana. En una realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 105 y una cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123. En otra realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 111 y una
50 cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 127.

Se describen anticuerpos específicos en la tabla 7.

55 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de anticuerpos antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos para su uso en los métodos descritos en este documento. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más diluyentes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo tampones, tensioactivos y agentes estabilizantes. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, un tampón, un tensioactivo y un agente estabilizante. En una realización, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo
60 antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, un tampón acetato, polisorbato 20 o polisorbato 80 y sacarosa. Cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento puede incorporarse en dispositivos de autoadministración, tales como jeringas prellenadas o autoinyectores, para su administración (por ejemplo, administración subcutánea) a un paciente de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Por tanto, la presente invención también incluye una jeringa prellenada o autoinyector para su uso en el tratamiento profiláctico de cefalea por migraña en un paciente que lo necesita, que comprende una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, un tampón acetato, sacarosa y polisorbato. En algunas realizaciones, la jeringa prellenada o autoinyector comprende una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, de aproximadamente un 0,008 % a aproximadamente un 0,012 % p/v de polisorbato y de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 9 % p/v de sacarosa a un pH de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,5. En determinadas realizaciones, el volumen de inyección de la jeringa prellenada o autoinyector es de aproximadamente 1 ml o menos.

En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona kits que comprenden una composición farmacéutica o dispositivo de autoadministración divulgado en este documento e instrucciones para usar la composición farmacéutica o dispositivo de autoadministración para suministrar una dosis terapéuticamente eficaz, por ejemplo, por inyección subcutánea para el tratamiento profiláctico de cefalea por migraña en un paciente que lo necesita. En realizaciones en que la composición farmacéutica se proporciona en una forma liofilizada o de polvo seco, el kit puede comprender un diluyente e instrucciones para reconstituir la composición farmacéutica antes de su administración.

Se contemplan específicamente anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos para su uso en tratamiento. Por ejemplo, la presente invención incluye un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo para su uso en un método para prevenir o reducir la aparición de cefalea por migraña en un paciente que lo necesita, en el que el método comprende administrar al paciente un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a una dosis de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 210 mg al mes. La presente invención también incluye un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo para su uso en un método para tratar profilácticamente a un paciente para cefalea por migraña, en el que el método comprende administrar al paciente un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a una dosis de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 210 mg al mes.

Breve descripción de los dibujos

La **figura 1** representa el porcentaje de inhibición del flujo sanguíneo dérmico (DBF) inducido por capsaicina en sujetos humanos sanos y pacientes con migraña como una función de la concentración sérica del anticuerpo monoclonal AMG 334.

La **figura 2** muestra el porcentaje de inhibición de flujo sanguíneo dérmico (DBF) inducido por capsaicina y concentración sérica del anticuerpo monoclonal AMG 334 a lo largo del tiempo después de una sola dosis y dosis repetida (una vez cada cuatro semanas; Q4W) de administración subcutánea (SC) de AMG 334 a sujetos humanos sanos y pacientes con migraña. La duración de la inhibición de DBF máxima es coherente con la relación de concentración de dosis-DBF.

La **figura 3A** representa los perfiles de concentración media en suero de AMG 334-tiempo en sujetos humanos sanos (HS) y pacientes con migraña (MP) que reciben dosis en aumento individuales de AMG 334 o placebo coincidente por vía subcutánea (SC) o vía intravenosa (IV).

La **figura 3B** representa los perfiles de concentración media en suero de AMG 334-tiempo en sujetos humanos sanos (HS) y pacientes con migraña (MP) que reciben múltiples dosis en los días 1, 29 y 57 de AMG 334 o placebo por vía subcutánea (SC).

La **figura 4A** muestra el porcentaje de inhibición de flujo sanguíneo dérmico inducido por capsaicina cuatro días después de administración subcutánea (SC) de una sola dosis de AMG 334 o placebo en sujetos sanos y pacientes con migraña en el estudio de dosis en aumento individuales.

La **figura 4B** muestra el porcentaje de inhibición de flujo sanguíneo dérmico inducido por capsaicina ocho días después de administración subcutánea (SC) de la primera dosis de tres de AMG 334 o placebo en sujetos sanos y pacientes con migraña en el estudio de múltiples dosis.

La **figura 5** muestra el cambio desde la medida inicial en la media de días al mes con migraña en pacientes con migraña episódica que recibieron placebo o una de tres dosis subcutáneas mensuales (7 mg, 21 mg o 70 mg) de AMG 334, un anticuerpo monoclonal humano contra el receptor CGRP.

La **figura 6** muestra el cambio desde la medida inicial en los días de uso al mes de medicación específica para migraña aguda (por ejemplo, triptanos, ergotaminas) en pacientes con migraña episódica que recibieron placebo o una de tres dosis subcutáneas mensuales (7 mg, 21 mg o 70 mg) de un anticuerpo monoclonal humano contra el receptor CGRP (AMG 334).

La **figura 7A** representa el cambio desde la medida inicial en la media de días al mes con migraña en pacientes con migraña episódica de baja frecuencia (menos de 8 días con cefalea por migraña en la medida inicial) y pacientes con migraña episódica de alta frecuencia (8 o más días con cefalea por migraña en la medida inicial) que recibieron placebo o una inyección subcutánea de 70 mg de un anticuerpo antirreceptor CGRP (AMG 334) una vez al mes.

La **figura 7B** representa el cambio desde la medida inicial en la media de los días al mes con migraña en pacientes con migraña episódica que son neófitos al tratamiento o no tuvieron éxito en el tratamiento profiláctico contra la migraña previo y recibieron placebo o una inyección subcutánea de 70 mg de un anticuerpo antirreceptor CGRP (AMG 334) una vez al mes.

La **figura 8** muestra el cambio desde a medida inicial en la media de los días al mes con migraña en pacientes con migraña episódica que recibieron placebo o una de tres dosis subcutáneas mensuales (7 mg, 21 mg o 70 mg) de un anticuerpo antirreceptor CGRP (AMG 334). Después de la fase con doble enmascaramiento de 12 semanas del estudio, los pacientes en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento recibieron una dosis subcutánea mensual de 70 mg del anticuerpo antirreceptor CGRP durante la fase de ampliación sin enmascaramiento del estudio. Los datos se muestran como la media cuadrática mínima y el error típico durante la fase con doble enmascaramiento y la media y el error típico durante la fase de ampliación sin enmascaramiento.

La **figura 9A** muestra el cambio desde la medida inicial en los días al mes con cefalea en pacientes con migraña episódica que recibieron placebo o una de tres dosis subcutáneas mensuales (7 mg, 21 mg o 70 mg) de un anticuerpo antirreceptor CGRP (AMG 334). Después de la fase con doble enmascaramiento de 12 semanas del estudio, los pacientes en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento recibieron una dosis subcutánea mensual de 70 mg del anticuerpo antirreceptor CGRP durante la fase de ampliación sin enmascaramiento del estudio. Los datos se muestran como la media cuadrática mínima y el error típico durante la fase con doble enmascaramiento y la media y el error típico durante la fase de ampliación sin enmascaramiento.

La **figura 9B** muestra el cambio desde la medida inicial en los días de uso al mes de medicación específica para migraña (por ejemplo, triptanos, ergotaminas) en pacientes con migraña episódica que recibieron placebo o una de tres dosis subcutáneas mensuales (7 mg, 21 mg o 70 mg) de un anticuerpo antirreceptor CGRP (AMG 334). Después de la fase con doble enmascaramiento de 12 semanas del estudio, los pacientes en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento recibieron una dosis subcutánea mensual de 70 mg del anticuerpo antirreceptor CGRP durante la fase de ampliación sin enmascaramiento del estudio. Los datos se muestran como la media cuadrática mínima y el error típico durante la fase con doble enmascaramiento y la media y el error típico durante la fase de ampliación sin enmascaramiento.

Descripción detallada

Los tratamientos actualmente disponibles para tratar la cefalea por migraña en pacientes humanos tienen un mal perfil de riesgo-beneficio debido a los efectos secundarios adversos, que muchos pacientes son incapaces de tolerar o rechazan tolerarlos. La presente invención aborda este problema, en parte, proporcionando una pauta novedosa de anticuerpos antirreceptor CGRP que proporciona profilaxis eficaz contra la migraña con ningún efecto secundario o efectos secundarios mínimos. El medio de la invención descrito en este documento puede reducir de forma eficaz la frecuencia, gravedad y/o duración de la cefalea por migraña en pacientes que padecen migraña episódica, así como migraña crónica.

Las cefaleas por migraña son cefaleas recurrentes que duran de aproximadamente 4 a aproximadamente 72 horas que se caracterizan por dolor unilateral, palpitante y/o de moderado a grave y/o dolor que se exacerba por actividad física. Las cefaleas por migraña a menudo van acompañadas de náuseas, vómitos y/o sensibilidad a la luz (fotofobia) al sonido (fonofobia) o al olor. En algunos pacientes, un aura, precede a la aparición de la cefalea por migraña. El aura típicamente es una alteración visual, sensitiva, del lenguaje o motora que indica que la cefalea se producirá pronto. Los métodos descritos en este documento previenen, tratan o mejoran uno o más síntomas de las cefaleas por migraña con y sin aura en pacientes humanos.

La presente invención proporciona un medio para su uso en la prevención o reducción de la aparición de cefalea por migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo. El término "paciente" incluye pacientes humanos. Como se usa en este documento, "prevenir o reducir la aparición de cefalea por migraña" se refiere a una reducción en la frecuencia, duración o gravedad de la cefalea por migraña en comparación con la frecuencia, duración o gravedad de la cefalea por migraña antes de la administración de la composición o en comparación con la frecuencia, duración o gravedad de la cefalea por migraña en un paciente al que no se ha administrado la composición (es decir, un sujeto de control). Por tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar de forma profiláctica a un paciente para cefalea por migraña, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a

antígeno del mismo. "Tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento diseñado para tomarse antes de un ataque de migraña para reducir la frecuencia, gravedad y/o duración de las cefaleas por migraña en el paciente. En algunas realizaciones, un tratamiento profiláctico puede aumentar la eficacia de o la respuesta de un paciente a medicaciones específicas para migraña aguda.

En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo reduce el número de días con cefalea por migraña que experimenta el paciente a lo largo de un mes en comparación con el número antes de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión (es decir, medida inicial antes del tratamiento) y/o en comparación con el número que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. Un "día con cefalea por migraña" incluye cualquier día natural durante el que un paciente experimenta la aparición, continuación o recidiva de una "cefalea por migraña" con o sin aura que dura más de 30 minutos. Una "cefalea por migraña" es una cefalea asociada con náuseas o vómitos o sensibilidad a la luz y al sonido y/o una cefalea caracterizada por al menos dos de las siguientes características de dolor: dolor unilateral, dolor palpitante, intensidad del dolor de moderada a grave o dolor exacerbado por actividad física. La medida inicial antes del tratamiento puede establecerse determinando el parámetro relevante (por ejemplo, número de días con cefalea por migraña) en uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis o más meses antes de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. En algunas realizaciones, la medida inicial antes del tratamiento se establece basándose en la medición del parámetro particular en los tres meses antes de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión.

En determinadas realizaciones, el número de días al mes con cefalea por migraña que experimenta el paciente se reduce en aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 55 % o aproximadamente un 60 % después de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión en comparación con una medida inicial antes del tratamiento y/o un sujeto de control (es decir, un paciente que no recibe el anticuerpo o fragmento de unión). En algunas realizaciones, el número de días al mes con cefalea por migraña que experimenta el paciente se reduce en un 65 % o más, por ejemplo, en la menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 % o al menos aproximadamente un 80 % después de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión en comparación con una medida inicial antes del tratamiento y/o un sujeto de control. En una realización, el número de días al mes con cefalea por migraña que experimenta el paciente se reduce en al menos un 50 % después de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. En otra realización, el número de días al mes con cefalea por migraña que experimenta el paciente se reduce en al menos un 75 % después de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión.

También puede evaluarse una reducción en la aparición de cefalea por migraña como una reducción en el número de horas con cefalea por migraña que experimenta el paciente durante el transcurso de un mes en comparación con una medida inicial antes del tratamiento y/o el número que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. Una "hora con cefalea por migraña" es cualquier hora durante la que un paciente experimenta la aparición, continuación o recidiva de una "cefalea por migraña" con o sin aura. En determinadas realizaciones, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo reduce el número de horas al mes con cefalea por migraña que experimenta el paciente en al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 % o al menos aproximadamente un 70 % en comparación con una medida inicial antes del tratamiento y/o el número en un sujeto de control que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión.

La eficacia de las pautas de tratamiento descritas en este documento también puede evaluarse en términos de número de días que un paciente requiere tratamiento agudo con medicación específica para las migrañas, el número de días que el paciente está incapacitado física o funcionalmente debido a la migraña o el número de ataques de migraña que experimenta el paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo reduce el número de días que un paciente requiere el uso de tratamientos para la migraña aguda durante el transcurso de un mes en comparación con una medida inicial antes del tratamiento y/o el número que experimenta un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. Como se usa en este documento, la expresión "día de tratamiento con medicación específica para migrañas agudas" o "día de uso de medicación específica para migrañas agudas" se refiere a cualquier día natural durante el que el paciente toma una medicación que es específica para las migrañas. Las medicaciones específicas para migraña aguda incluyen, aunque sin limitación, triptanos (por ejemplo, almotriptano, frovatriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, eliotriptano y zolmitriptano), ergotaminas (por ejemplo, dihidroergotamina y ergotamina con cafeína), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina y diclofenaco) y opioides (por ejemplo, codeína, morfina, hidrocodona, fentanilo, meperidina y oxicodona). El número de días al mes de tratamiento con medicación específica para migraña aguda puede reducirse en al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 % o al menos

aproximadamente un 85 % después de la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo. En determinadas realizaciones, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo elimina completamente la necesidad de usar medicaciones específicas para migraña aguda.

- 5 En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede reducir la incapacidad física o las puntuaciones del impacto sobre la calidad de vida informados por los
pacientes en comparación con una medida inicial antes del tratamiento y/o un paciente que no recibe el anticuerpo
antirreceptor CGRP. Las cefaleas por migraña a menudo afectan a la calidad de vida de los pacientes y evitan que
participen en actividades de ocio y cotidianas, así como causan una pérdida de productividad en el trabajo del
10 paciente. Estos efectos pueden evaluarse usando cuestionarios validados y encuestas, tales como el Cuestionario
de Evaluación de Discapacidad por Migraña (MIDAS) modificado, el Ensayo de Impacto de Cefalea-6 (HIT-6), el
Cuestionario de Calidad de Vida Específico de Migraña (MSQ), el Cuestionario de Impacto Funcional de Migraña
(MFIQ) y el Diario de Impacto en la Función Física por Migraña (MPFID). Por tanto, el medio de la invención mejora
uno o más aspectos de la calidad de vida de un paciente y/o reduce el impacto de las migrañas sobre uno o más
15 aspectos de la función física, social o emocional del paciente, evaluada por uno o más de estos cuestionarios.

MIDAS es un cuestionario rellenado por el paciente de 5 puntos que suma el número de días productivos que se han
perdido a lo largo del último mes en el lugar de trabajo y en el hogar. El MIDAS también evalúa la discapacidad en
las actividades familiares, sociales y de ocio. La puntuación de MIDAS es la suma de días perdidos debido a una
20 cefalea de actividades de trabajo pagado, trabajo en el hogar y sin trabajo (familiares, sociales, ocio); y días en
trabajo pagado o trabajo en el hogar donde la productividad se redujo en al menos la mitad. La puntuación se
clasifica en 4 grados de gravedad: grado I = 0-5 (definido como discapacidad mínima o infrecuente), grado II = 6-10
(discapacidad leve o infrecuente), grado III = 11-20 (discapacidad moderada) y grado IV = 21 y mayor (discapacidad
grave). En determinadas realizaciones, la administración de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del
25 mismo de acuerdo con la invención reduce una puntuación MIDAS del paciente (es decir, reduce el grado de
gravedad/reduce la frecuencia o gravedad de la discapacidad causada por la migraña) es comparación con la
puntuación del paciente antes del tratamiento o con la puntuación de un paciente que no recibe el anticuerpo
antirreceptor CGRP o fragmento de unión.

30 El MSQ es un instrumento de 14 puntos rellenado por el paciente que mide (i) la manera en que las migrañas limitan
las actividades sociales y relacionadas con el trabajo diarias de un paciente (rol de función restrictiva), (ii) la manera
en que las migrañas impiden estas actividades (rol de función preventiva) y (iii) las emociones asociadas con las
migrañas de un paciente (función emocional). Los pacientes responden a los puntos usando una escala de 6 puntos:
"nada del tiempo", "un poquito del tiempo", "algo de tiempo", "una buena parte del tiempo", "la mayoría del tiempo" y
35 "todo el tiempo", que se asignan a puntuaciones de 1 a 6, respectivamente. Las puntuaciones de dimensión sin
procesar se calculan como una suma de las respuestas de los puntos y se les vuelve a dar una escala de 0 a 100 de
modo que puntuaciones mayores indiquen mayor calidad de vida. En algunas realizaciones, la administración de un
anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo de acuerdo con la invención aumenta la puntuación
de un paciente en el MSQ (es decir se mejora la calidad de vida del paciente) en comparación con la puntuación del
40 paciente antes del tratamiento o con la puntuación de un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o
fragmento de unión.

El MFIQ es un instrumento de 26 puntos rellenado por el paciente que mide el impacto de la migraña sobre un
funcionamiento más amplio. Específicamente, mide el impacto de las migrañas de un paciente sobre el
45 funcionamiento físico, las actividades habituales, el funcionamiento social y el funcionamiento emocional. Los
sujetos responden a los puntos usando una escala de 5 puntos asignados a puntuaciones de 1 a 5, representando 5
la mayor carga. Las puntuaciones se calculan como la suma de las respuestas de los puntos y la suma se vuelve a
poner en escala en una escala de 0-100, representando valores mayores una carga mayor. En determinadas
realizaciones, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo de acuerdo
50 con la invención disminuye la puntuación de un paciente en el MFIQ (es decir, el impacto de la migraña sobre el
funcionamiento de un paciente se reduce) en comparación con la puntuación del paciente antes del tratamiento o
con la puntuación de un paciente que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión.

El MPFID es un instrumento de 13 puntos rellenado por el paciente que mide el funcionamiento físico. Evalúa el
55 impacto sobre las actividades diarias y la incapacidad física. Los sujetos responden a los puntos usando una escala
de 5 puntos, clasificando los puntos de dificultad de "sin ninguna dificultad" a "incapaz de hacerlo" y clasificando los
puntos de frecuencia de "nada del tiempo" a "todo el tiempo". A estos se le asignan puntuaciones de 1 a 5,
representando 5 la mayor carga. Las puntuaciones se calculan como la suma de las respuestas de los puntos y la
suma se vuelve a poner en escala en una escala de 0-100, representando valor mayores mayor impacto de la
60 migraña (es decir, mayor carga). En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o
fragmento de unión del mismo de acuerdo con la invención disminuye la puntuación de un paciente en el MPFID (es
decir, el impacto de la migraña sobre el funcionamiento físico de un paciente o las actividades diarias se reduce) en
comparación con la puntuación del paciente antes del tratamiento o con la puntuación de un paciente que no recibe el
anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. En una realización particular, la administración de un
65 anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a un paciente reduce la puntuación de incapacidad

física del paciente en al menos aproximadamente un 50 % en comparación con la puntuación del paciente antes del tratamiento o con un sujeto de control (es decir, un sujeto que no recibe el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión). En algunas realizaciones, la media de días al mes con incapacidad física medida por el MPFID se reduce en el paciente después de la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo en comparación con el número de días antes del tratamiento o la media de días al mes con incapacidad física en un sujeto de control. En otra realización particular, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a un paciente reduce la puntuación del paciente del impacto sobre las actividades diarias medido por el MPFID en al menos aproximadamente un 50 % en comparación con la puntuación del paciente antes del tratamiento o con la puntuación de un sujeto de control. En algunas realizaciones, la media de días al mes con impacto sobre las actividades diarias medido por el MPFID se reduce en el paciente después de administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo en comparación con el número de días antes del tratamiento o la media de días al mes con impacto sobre las actividades diarias en un sujeto de control.

En determinadas realizaciones, el número de ataques de migraña que experimenta el paciente se reduce después de la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo en comparación con el número de ataques de migraña que experimenta el paciente antes del tratamiento o el número de ataques de migraña que experimenta un sujeto de control. Como se usa en este documento, la expresión "ataque de migraña" se refiere a un episodio de cualquier cefalea por migraña como se define en este documento. Un ataque de migraña que se interrumpe por el sueño o remite temporalmente y después reaparece en 48 horas en general se considera un único ataque. Asimismo, un ataque de migraña que se trata satisfactoriamente con medicación específica para migraña aguda, pero presenta recaída en 48 horas también se considera un único ataque. En algunas realizaciones, el número de ataques de migraña se reduce en el paciente en al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 % o al menos aproximadamente un 75 % después de la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo en comparación con el número de ataques antes del tratamiento o el número de ataques en un sujeto de control.

En algunas realizaciones, las pautas terapéuticas de la invención mejoran uno o más síntomas asociados con las migrañas en un paciente que lo necesita. Por ejemplo, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo al paciente de acuerdo con los métodos descritos en este documento reduce la aparición de o trata uno o más síntomas en los pacientes en comparación con un sujeto de control (es decir, un sujeto que no recibe el receptor anti-CGRP o fragmento de unión). Los síntomas que pueden mejorarse o tratarse con los métodos de la invención incluyen, aunque sin limitación, síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos, rubor facial, sudoración y sudores nocturnos), fotofobia (sensibilidad a luz), fonofobia (sensibilidad al sonido), sensibilidad a los olores, vértigo, mareos, náuseas, vómitos y cefalea.

En algunos aspectos, el medio de la invención para su uso en el tratamiento comprende administrar a un paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para remediar la cefalea por migraña o los síntomas, particularmente un estado o síntomas asociados con cefalea por migraña o, por el contrario, prevenir, impedir, retardar o invertir la progresión de la cefalea por migraña o cualquier otro síntoma indeseable asociado con cefalea por migraña de cualquier manera que sea. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retardar la aparición o reaparición de cefalea por migraña o reducir la probabilidad de la aparición o reaparición de cefalea por migraña o sus síntomas.

Por tanto, en algunas realizaciones, un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra al paciente a una dosis total de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 210 mg al mes. Por ejemplo, la dosis de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede ser de aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 210 mg al mes. Los intervalos entre todos y cada uno de estos valores límite también se contemplan, por ejemplo, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 210 mg o de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg al mes. En algunas de dichas realizaciones, la dosis mensual del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo es similar entre pacientes independientemente del peso corporal. En otras palabras, en estas realizaciones, la dosificación mensual de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo es una dosis total y no se ajusta para el peso corporal de un paciente. En una realización, un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente a una dosis total de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 140 mg al mes. En determinadas realizaciones descritas en este documento, un anticuerpo

antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo para su uso en el tratamiento se administra al paciente a una dosis total de aproximadamente 70 mg al mes. En otras realizaciones, un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente a una dosis total de aproximadamente 140 mg al mes.

En determinadas realizaciones, la dosis mensual de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede basarse en el peso corporal del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis mensual de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede variar de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, la dosis mensual de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede ser de aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 2,1 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,3 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,5 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg, aproximadamente 2,9 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 3,2 mg/kg, aproximadamente 3,3 mg/kg, aproximadamente 3,4 mg/kg o aproximadamente 3,5 mg/kg de peso corporal. En una realización, la dosis mensual de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo es de aproximadamente 0,8 mg/kg a aproximadamente 1,2 mg/kg de peso corporal. En otra realización, la dosis mensual de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo es aproximadamente 1,6 mg/kg a aproximadamente 2,2 mg/kg de peso.

La dosis de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo puede administrarse en una sola administración o dividida entre múltiples administraciones a lo largo del transcurso del periodo de frecuencia de dosificación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra en una sola administración cada periodo de frecuencia. Por tanto, en algunas realizaciones, cualquiera de las dosis de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo descrito en este documento puede administrarse al paciente una vez al mes (dosificación QM). A los pacientes en una pauta posológica QM se les administra típicamente el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo cada 24 a 36 días, preferiblemente cada 28 a 35 días, más preferiblemente cada 28 a 31 días, o incluso más preferiblemente cada 28 días o cada 30 días. En estas y otras realizaciones, la dosis mensual se administra al paciente como una inyección en embolada, por ejemplo, usando un dispositivo de autoinyección como se describe en este documento. Por ejemplo, una dosis mensual de 70 mg puede administrarse al paciente como una sola inyección en embolada, de 70 mg opcionalmente con un autoinyector, inyector de pluma o jeringa prellenada que contiene la dosis de 70 mg. En determinadas realizaciones, la dosis mensual se administra en una o más inyecciones consecutivas. A modo de ejemplo, la dosis mensual de 70 mg puede administrarse al paciente en dos inyecciones consecutivas de 35 mg opcionalmente con dos dispositivos de inyección (por ejemplo, autoinyectores, inyectores de pluma o jeringas prellenadas) que contienen una dosis de 35 mg. Asimismo, una dosis mensual de 140 mg puede administrarse al paciente en dos inyecciones consecutivas de 70 mg opcionalmente con dos dispositivos de inyección (por ejemplo, autoinyectores, inyectores de pluma o jeringas prellenadas) que contienen una dosis de 70 mg. Las inyecciones consecutivas administradas dentro del periodo de un solo día se consideran una sola administración. En otras palabras, a modo de ejemplo, una sola inyección en embolada de 70 mg y dos inyecciones consecutivas de 35 mg dentro del periodo de un día se considerarían una sola administración de una dosis de 70 mg.

En realizaciones alternativas, las dosis de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se dividen entre dos o más administraciones a lo largo del transcurso del periodo de frecuencia de dosificación. Por ejemplo, para un periodo de frecuencia de dosificación de un mes, la dosis mensual puede dividirse en cuatro dosis y administrarse en una base semanal o dividirse en dos dosis y administrarse cada dos semanas. Cualquiera de las dosis del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión descrito en este documento puede dividirse entre dos o más administraciones. El número de administraciones e intervalo intermedio pueden ajustarse para un paciente particular dependiendo del tipo y gravedad de la migraña (por ejemplo, episódica o crónica), la edad del paciente, la salud física del paciente, el tratamiento simultáneo con otras medicaciones y/o la presencia de otras afecciones.

En determinadas realizaciones, el periodo de frecuencia de dosificación para las dosis de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo que se describen en este documento es mensual. En otras palabras, las dosificaciones de anticuerpos antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos son dosificaciones mensuales, pero pueden administrarse en una sola administración (es decir una vez al mes; dosificación QM) o dividirse entre múltiples administraciones a lo largo del transcurso del mes (por ejemplo, ½ dosis mensual administrada cada dos semanas). En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada 2 meses (dosificación Q2M). En otras realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada 3 meses (dosificación Q3M).

En algunas realizaciones de la invención, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se administra al paciente durante el transcurso de un periodo de tratamiento establecido. Un "periodo de tratamiento" empieza tras la administración de una primera dosis de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión y finaliza tras la administración de una última dosis de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. El periodo de tratamiento puede comprender de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 36 meses, tal como aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 21 meses, aproximadamente 24 meses, aproximadamente 27 meses, aproximadamente 30 meses o aproximadamente 33 meses. En algunas realizaciones, el periodo de tratamiento es de aproximadamente 6 meses. En otras realizaciones, el periodo de tratamiento es de aproximadamente 7 meses. En otras realizaciones más, el periodo de tratamiento es de aproximadamente 12 meses. En determinadas realizaciones, el periodo de tratamiento puede ser más largo de 36 meses, tal como 48 o 60 o 64 meses o más. En una realización particular, el periodo de tratamiento es al menos aproximadamente 6 meses y produce una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia, duración o gravedad de la cefalea por migraña en el paciente en comparación con sujetos no tratados.

La administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo causa preferiblemente pocos o ningún efecto secundario adverso en el paciente. Como se usa en este documento, la expresión "efecto secundario adverso" se refiere a cualquier anomalía, defecto, mutación, lesión, degeneración, reacción dañina o indeseable, síntoma o lesión que pueda estar causada por tomar el fármaco. En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo no causa sustancialmente uno o más efectos secundarios adversos asociados con otros tratamientos profilácticos para las migrañas (por ejemplo, amitriptilina, divalproex, ácido valproico, propranolol, timolol, topiramato y toxina botulínica A). Los efectos secundarios asociados con otros tratamientos profilácticos para las migrañas incluyen, aunque sin limitación, fatiga, náuseas, mareos, insomnio, depresión, tolerancia reducida al ejercicio, temblores, parestesia, teratogenia y dificultad cognitiva. En otras realizaciones, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo está asociada con una tasa o número menor de efectos secundarios adversos en comparación con la tasa o número de efectos secundarios adversos asociado con otros tratamientos profilácticos para las migrañas. En otras realizaciones más, la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo está asociada con una tasa menor de interrupción debido a los efectos secundarios adversos en comparación con la tasa de interrupción debido a los efectos secundarios adversos asociados con otros tratamientos profilácticos para las migrañas. En determinadas realizaciones, el número y tipo de efectos secundarios adversos asociados con la administración del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión no es estadísticamente diferente del número y tipo de efectos secundarios adversos asociados con la administración de placebo. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo no está asociada con un evento adverso mayor de grado 2 evaluado por los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos v4.0 (CTCAE). En otras realizaciones, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo no está asociada con un evento adverso mayor de grado 1 evaluado por el CTCAE.

En determinadas realizaciones, los pacientes a tratar tienen, padecen o están diagnosticados con migraña episódica. La migraña episódica se diagnostica cuando pacientes con un historial de migraña (por ejemplo, al menos cinco ataques a lo largo de la vida de cefalea por migraña) tienen 14 o menos días con cefalea por migraña como se define en este documento al mes. En algunas realizaciones, los pacientes que tienen, padecen, o están diagnosticados con migraña episódica tienen al menos cuatro, pero menos de 15 días con cefalea por migraña al mes de promedio. En realizaciones relacionadas, los pacientes que tienen, padecen o están diagnosticados con migraña episódica tienen menos de 15 días con cefalea al mes de promedio. Como se usa en este documento, un "día con cefalea" es un día natural en que el paciente experimenta una cefalea por migraña como se define en este documento o cualquier cefalea que dure más de 30 minutos o requiera tratamiento para la cefalea aguda. En algunas realizaciones, el paciente puede clasificarse por tener o padecer migraña episódica de alta frecuencia. La migraña episódica de alta frecuencia puede caracterizarse por 8 a 14 días con cefalea al mes. En otras realizaciones, el paciente puede clasificarse por tener o padecer migraña episódica de baja frecuencia. La migraña episódica de baja frecuencia puede caracterizarse por menos de 8 días con cefalea por migraña al mes.

En algunas realizaciones, los pacientes a tratar tienen, padecen o están diagnosticados con migraña crónica. La migraña crónica se diagnostica cuando pacientes con migraña (es decir, pacientes con al menos cinco ataques en su vida de cefalea por migraña) tienen 15 o más días con cefalea al mes y al menos 8 de los días con cefalea son días con cefalea por migraña. En algunas realizaciones, los pacientes que tienen, padecen o están diagnosticados con migraña crónica tienen 15 o más días con cefalea por migraña al mes de promedio. En determinadas realizaciones, la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo evita, reduce o retarda la progresión de la migraña episódica en el paciente a migraña crónica.

En determinadas realizaciones, el paciente es neófito al tratamiento. En una realización, un paciente es neófito al tratamiento si el paciente no ha recibido previamente tratamiento para cefaleas por migraña. En otra realización, el paciente es neófito al tratamiento si al paciente no se le ha administrado un agente terapéutico para el tratamiento

de cefaleas por migraña. En algunas realizaciones, un paciente es neófito al tratamiento si el paciente no ha recibido previamente tratamiento profiláctico para cefaleas por migraña. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un paciente neófito al tratamiento no ha recibido tratamiento previo o no se le ha administrado un agente terapéutico para el tratamiento profiláctico de migraña episódica. En otras determinadas realizaciones, un paciente neófito al tratamiento no ha recibido tratamiento previo o no se le ha administrado un agente terapéutico para el tratamiento profiláctico de migraña crónica.

En algunas realizaciones, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante a al menos otro tratamiento profiláctico para cefalea por migraña. Por ejemplo, en una realización particular, el paciente no ha tenido éxito en responder al tratamiento previo con al menos un agente profiláctico para la cefalea por migraña. Como se usa en este documento, "fracaso en responder" o "tratamiento fallido" se refiere a la ausencia de eficacia del agente profiláctico en la reducción de la frecuencia, duración y/o gravedad de la cefalea por migraña en el paciente después de una pauta terapéutica convencional del agente. Por ejemplo, en una realización, un paciente que no ha tenido éxito en el tratamiento previo con un agente profiláctico para la migraña es un paciente que experimentó el mismo número o mayor de días al mes con cefalea por migraña después de la administración del agente profiláctico para las migrañas en comparación con el número de días al mes con cefalea por migraña antes del tratamiento con el agente. En otra realización, un paciente que no ha tenido éxito en el tratamiento previo con un agente profiláctico para las migrañas es un paciente que experimentó el mismo número o mayor de días al mes de tratamiento con medicación específica para migraña aguda después de la administración del agente profiláctico para las migrañas en comparación con el número de días al mes de tratamiento con medicación específica para migraña aguda antes del tratamiento con el agente. En otra realización más, un paciente que no ha tenido éxito en el tratamiento previo con un agente profiláctico para las migrañas es un paciente que experimentó el mismo número o mayor de ataques de migraña después de la administración del agente profiláctico para las migrañas en comparación con el número de ataques de migraña antes del tratamiento con el agente. En otra realización más, un paciente que no ha tenido éxito en el tratamiento previo con un agente profiláctico para las migrañas es un paciente que experimentó el mismo nivel o un nivel mayor de incapacidad física (por ejemplo, media de días al mes con incapacidad física) medida por el MPFID después de la administración del agente profiláctico para las migrañas en comparación con el nivel de incapacidad física antes del tratamiento con el agente.

El fracaso en responder al tratamiento previo con un agente profiláctico para las migrañas también puede incluir la incapacidad de tolerar el agente profiláctico para las migrañas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un paciente que no ha tenido éxito en el tratamiento previo con un agente profiláctico para las migrañas es un paciente que no puede tolerar los efectos secundarios asociados con el agente. En dichas realizaciones, los efectos secundarios asociados con el agente pueden exacerbar o pueden ser incompatibles con otra afección médica que tenga el paciente. A modo de ilustración, los agentes profilácticos para las migrañas que tienen un efecto secundario de teratogenia estarían contraindicados en una paciente embarazada. En determinadas realizaciones, un paciente que no ha tenido éxito en el tratamiento previo con un agente profiláctico para las migrañas es un paciente que interrumpe el tratamiento con el agente profiláctico para las migrañas debido a los efectos secundarios asociados. En estas y otras realizaciones, un paciente que no ha tenido éxito en el tratamiento previo con un agente profiláctico para las migrañas es un paciente que elige detener el tratamiento, alterar la pauta de tratamiento o cambiar a un agente profiláctico diferente porque el impacto de los efectos secundarios es mayor que el beneficio terapéutico del agente profiláctico para las migrañas.

Los agentes profilácticos para las migrañas incluyen, aunque sin limitación, beta bloqueantes (por ejemplo, propranolol, timolol, atenolol, metoprolol y nadolol), antiepilépticos (por ejemplo, divalproex, valproato de sodio, ácido valproico, topiramato y gabapentina), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina doxepina y fluoxetina) y toxina botulínica de tipo A. Por tanto, en determinadas realizaciones, los pacientes tratados de acuerdo con los métodos de la invención no han tenido éxito con o son intolerantes a uno o más de estos agentes profilácticos para las migrañas. En algunas realizaciones, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con al menos dos agentes profilácticos para las migrañas. En otras realizaciones, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con uno o más agentes seleccionados de propanolol, timolol, divalproex, ácido valproico, topiramato, amitriptilina o toxina botulínica de tipo A. En una realización particular, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con topiramato. En otra realización particular, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con propanolol. En otra realización particular más, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con amitriptilina.

En algunas realizaciones, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con dos clases diferentes de agentes profilácticos para las migrañas. Por ejemplo, en una realización, el paciente puede no haber tenido éxito con o ser intolerante al tratamiento con un antiepiléptico (por ejemplo, topiramato) y un beta bloqueante (por ejemplo, propanolol). En otra realización, el paciente puede no haber tenido éxito con o ser intolerante al tratamiento con un antiepiléptico (por ejemplo, topiramato) y un antidepresivo (por ejemplo, amitriptilina). En otra realización más, el paciente puede no haber tenido éxito con o ser intolerante al tratamiento con un beta bloqueante (por ejemplo, propanolol) y un antidepresivo (por ejemplo, amitriptilina). En determinadas realizaciones, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con tres clases diferentes de agentes profilácticos para las migrañas.

En dichas realizaciones, el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante al tratamiento con un epiléptico (por ejemplo, topiramato), un beta bloqueante (por ejemplo, propranolol) y un antidepresivo (por ejemplo, amitriptilina).

El medio para su uso en el tratamiento descrito en este documento también es aplicable a otros tipos de trastornos de cefalea tales como cefaleas tensionales, cefaleas en brotes, migraña hemipléjica y migraña retiniana. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un medio para su uso en el tratamiento, que incluye tratar de forma profiláctica o prevenir cualquiera de los trastornos de cefalea mencionados anteriormente mediante la administración de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a un paciente que lo necesita con cualquiera de las pautas posológicas descritas en este documento.

El medio para su uso en el tratamiento descrito en este documento comprende administrar a un paciente un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo. El término "anticuerpo", como se usa en este documento, se refiere a una inmunoglobulina intacta de cualquier isotipo o un fragmento de unión a antígeno de la misma que puede competir con el anticuerpo intacto por la unión específica al antígeno diana, e incluye, por ejemplo, anticuerpos quiméricos, humanizados, completamente humanos, biespecíficos y multivalentes. Las unidades estructurales de los anticuerpos típicamente comprenden uno o más tetrámeros, compuesto cada uno de dos parejas idénticas de cadena polipeptídicas, aunque algunas especies de mamíferos también producen anticuerpos que tienen únicamente una sola cadena pesada. En un anticuerpo típico, cada par o pareja incluye una cadena "ligera" de longitud completa (en determinadas realizaciones, de aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" de longitud completa (en determinadas realizaciones, de aproximadamente 50-70 kDa). Cada cadena de inmunoglobulina individual está compuesta de varios "dominios de inmunoglobulina", que consiste cada uno en aproximadamente 90 a 110 aminoácidos y que expresa un patrón de plegamiento característico. Estos dominios son las unidades básicas de las que están compuestos los polipéptidos de anticuerpo. La parte aminoterminal de cada cadena típicamente incluye un dominio variable que es responsable del reconocimiento del antígeno. La parte carboxiterminal está más conservada evolutivamente que el otro extremo de la cadena y se denomina "región constante" o "región C". Las cadenas ligeras humanas en general se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda, y cada una de estas contiene un dominio variable y un dominio constante. Las cadenas pesadas típicamente se clasifican como cadenas mu, delta, gamma, alfa y épsilon, y estas definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. La IgG tiene varios subtipos incluyendo, aunque sin limitación, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Los subtipos de IgM incluyen IgM1 e IgM2. Los subtipos de IgA incluyen IgA1 e IgA2. En seres humanos, los isotipos de IgA e IgD contienen cuatro cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras; los isotipos de IgG e IgE contienen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras; y el isotipo de IgM contiene cinco cadenas pesadas y cinco cadenas ligeras. La región C de la cadena pesada típicamente comprende uno o más dominios que pueden ser responsables de la función efectora. El número de dominios de la región constante de cadena pesada dependerá del isotipo. Las cadenas pesadas de IgG, por ejemplo, contienen cada una tres dominios de región C conocidos como CH1, CH2 y CH3. Los anticuerpos que pueden emplearse en la invención pueden tener cualquiera de estos isotipos y subtipos. En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP es del subtipo IgG1, IgG2 o IgG4. En una realización particular, el anticuerpo antirreceptor CGRP es un anticuerpo IgG2 (por ejemplo, comprende un dominio constante de IgG2 humana). En otra realización particular, el anticuerpo antirreceptor CGRP es un anticuerpo IgG1 (por ejemplo, comprende un dominio constante de IgG1 humana).

En cadenas pesada y ligera de longitud completa, las regiones variables y constantes están unidas por una región "J" de aproximadamente doce o más aminoácidos, incluyendo también la cadena pesada una región "D" de aproximadamente diez aminoácidos más. Véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology*, 2.^a ed., capítulo 7 (Paul, W., ed.) 1989, Nueva York: Raven Press. Las regiones variables de cada par de cadena ligera/pesada típicamente forman el sitio de unión a antígeno. Las regiones variables de las cadenas de inmunoglobulina en general muestran la misma estructura global, que comprende regiones estructurales relativamente conservadas (FR) unidas por tres regiones hipervariables, más a menudo llamadas "regiones determinantes de complementariedad" o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par de cadena pesada y cadena ligera típicamente se alinean mediante las regiones estructurales para formar una estructura que se une específicamente a un epítipo específico en la proteína diana (por ejemplo, receptor CGRP). Desde el extremo N hasta el extremo C, las regiones variables de cadena ligera y pesada de origen natural se adaptan ambas típicamente al siguiente orden de estos elementos: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. Se ha ideado un sistema de numeración para asignar números a los aminoácidos que ocupan las posiciones en cada uno de estos dominios. Este sistema de numeración se define en *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 y 1991, NIH, Bethesda, MD) o Chothia y Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia *et al.*, 1989, *Nature* 342:878-883.

La expresión "fragmento de unión" se usa indistintamente en este documento con la expresión "fragmento de unión a antígeno" y se refiere a una parte (independientemente de la manera en que se obtenga o sintetice esa parte) de un anticuerpo que carece de al menos algunos de los aminoácidos presentes en una cadena pesada y/o cadena ligera de longitud completa, pero que puede unirse específicamente a un antígeno. Dichos fragmentos son biológicamente activos porque se unen específicamente al antígeno diana y pueden competir con otras proteínas de unión a antígeno, incluyendo anticuerpos intactos, por la unión específica a un epítipo dado. En un aspecto, dicho fragmento retendrá al menos una CDR presente en la cadena ligera o pesada de longitud completa y, en algunas realizaciones, comprenderá una sola cadena pesada y/o cadena ligera o parte de la misma. Estos fragmentos

biológicamente activos pueden producirse por técnicas de ADN recombinante, o pueden producirse por escisión enzimática o química de proteínas de unión a antígeno, incluyendo anticuerpos intactos. Los fragmentos de inmunoglobulina inmunológicamente funcionales incluyen, aunque sin limitación, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, anticuerpos de dominio y anticuerpos monocatenarios, y pueden obtenerse de cualquier fuente de mamífero incluyendo, aunque sin imitación, ser humano, ratón, rata, camélido o conejo.

Cualquier fragmento de unión de anticuerpo puede ser una proteína sintética o genomanipulada. Por ejemplo, los fragmentos de unión de anticuerpo incluyen fragmentos aislados que consisten en la región variable de cadena ligera, fragmentos "Fv" que consisten en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera, y moléculas polipeptídicas monocatenarias recombinantes en que las regiones variables ligera y pesada están conectadas por un conector peptídico (proteínas scFv). Otra forma de un fragmento de unión de anticuerpo es un péptido que comprende una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo. Las CDR (también denominadas "unidades mínimas de reconocimiento" o "región hipervariable") se obtienen, por ejemplo, construyendo polinucleótidos que codifican la CDR de interés. Dichos polinucleótidos se preparan, por ejemplo, usando la reacción en cadena de la polimerasa para sintetizar la región variable usando ARNm de células productoras de anticuerpo como molde (véase, por ejemplo, Larrick *et al.*, Methods: A Companion to Methods in Enzymology, 2:106 (1991); Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," en Monoclonal Antibodies Production, Engineering and Clinical Application, Ritter *et al.* (ed.), página 166, Cambridge University Press (1995); y Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," en Monoclonal Antibodies: Principles and Applications, Birch *et al.*, (ed.), página 137, Wiley-Liss, Inc. (1995)).

El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo para su uso en el tratamiento de acuerdo con la invención se une específica al receptor CGRP humano. El receptor CGRP humano es un heterodímero que comprende el polipéptido receptor de tipo receptor de calcitonina humano (CRLR) y el polipéptido proteína 1 modificadora de la actividad del receptor humano (RAMP1). En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se une específicamente a regiones de los dominios extracelulares de CRLR y RAMP1. Las secuencias de aminoácidos para dominios extracelulares ejemplares y las proteínas de longitud completa para CRLR y RAMP1 humanos se proporcionan en la tabla a continuación.

Tabla 1. Secuencias de los polipéptidos CRLR humano y RAMP1 humano

Polipéptidos	Secuencia
CRLR humano	MLYSIFHFGLMMEKKCTLYFLVLLPFFMILVTAELEESPEDSIQLGVTR NKIMTAQYECYQKIMQDPIQQAEGVYCNRTWDGWLCWNDVAAGTE SMQLCPDYFQDFDPSEKVTIKCDQDGNWFRHPASNRTWTNYTQCNV NTHEKVKTALNLFYLTIIHGSLASLLISLGIFFYFKSLSCQRITLHKNL FFSFVCNSVVTIIHLTAVANNQALVATNPVSKVSQFIHLYLMGCNYF WMLCEGIYLTIVVAVFAEKQHLMWYYFLGWGFPLIPACIHAIARS LYYNDNCWISSDTHLLYIIHGPICAALLVNLFFLLNIVRVLTIKLVTH QAESNLYMKAVRATLILVPLLGIEFVLIPWRPEGKIAEEVYDYIMHIL MHFQGLLVSTIFCFNNGEVQAILRRNWNQYKIQFGNSFSNSEALRSAS YTVSTISDGPYSHDCPSEHLNGKSIHDIENVLLKPENLYN (SEQ ID NO: 1)
RAMP1 humano	MARALCRLPRRLWLLLAHHLFMTTACQEANYGALLRELCLTQFQV DMEAVGETLWCDWGRITRSYRELADCTWHMAEKLGCFWPNAEVDR FFLA VHGRYFRSCPISGRAVRDPPGSILYPIVVPITVTLVTALVWQ SKRTEGIV (SEQ ID NO: 2)
Dominio extracelular de CRLR humano	ELEESPEDSIQLGVTRNKIMTAQYECYQKIMQDPIQQAEGVYCNRTW DGWLCWNDVAAGTESMQLCPDYFQDFDPSEKVTIKCDQDGNWFRH PASNRTWTNYTQCNVNTHEKVKTAL (SEQ ID NO: 3)
Dominio extracelular de RAMP1 humano	CQEANYGALLRELCLTQFQVDMEAVGETLWCDWGRITRSYRELADC TWHMAEKLGCFWPNAEVDRFFLA VHGRYFRSCPISGRAVRDPPGS (SEQ ID NO: 4)

Un anticuerpo o fragmento de unión se dice que "se une específicamente" a su diana cuando la constante de disociación (K_D) es $\leq 10^{-6}$ M. El anticuerpo o fragmento de unión se une específicamente al antígeno diana con "alta afinidad" cuando la K_D es $\leq 1 \times 10^{-8}$ M. En una realización, los anticuerpos o fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 5 \times 10^{-7}$ M. En otra realización, los anticuerpos o fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 1 \times 10^{-7}$ M. En otra realización más, los anticuerpos o fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 5 \times 10^{-8}$ M. En otra realización, los anticuerpos o fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 1 \times 10^{-8}$ M. En otra realización, los anticuerpos o fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 5 \times 10^{-9}$ M. En determinadas realizaciones, los anticuerpos o

fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 1 \times 10^{-9}$ M. En otras realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 5 \times 10^{-10}$ M. En otras realizaciones más, los anticuerpos o fragmentos de unión se unen al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 1 \times 10^{-10}$ M. La afinidad se determina usando una diversidad de técnicas, un ejemplo de las cuales es un ensayo de ELISA de afinidad. En diversas realizaciones, la afinidad se determina mediante un ensayo BIAcore. En algunas realizaciones, la afinidad se determina mediante un método cinético. En otras realizaciones, la afinidad se determina mediante un método de equilibrio/solución. En determinadas realizaciones, la afinidad se determina mediante un ensayo de unión de FACS. El documento WO 2010/075238 describe ensayos de afinidad adecuados para determinar la afinidad por anticuerpos antirreceptor CGRP.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo descrito en este documento se une específicamente a residuos o secuencias de residuos, o regiones tanto en polipéptidos de CRLR humano como de RAMP1 humano. En una realización particular, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se une específicamente a un epítipo formado por aminoácidos tanto en los polipéptidos de CRLR humano como de RAMP1 humano. Un "epítipo" se refiere a cualquier determinante con capacidad de unión específica a un anticuerpo o fragmento de unión del mismo o a un receptor de linfocitos T. Un epítipo puede ser contiguo o no contiguo (por ejemplo, (i) un polipéptido monocatenario, residuos aminoacídicos que no son contiguos entre sí en la secuencia polipeptídica, pero que dentro del contexto de la molécula se unen por la proteína de unión a antígeno o (ii) en una proteína multimérica, por ejemplo, que comprende dos o más componentes individuales, residuos aminoacídicos presentes en dos o más de los componentes individuales, pero que dentro del contexto de la proteína multimérica se unen por el anticuerpo o fragmento de unión). En algunas realizaciones, el epítipo formado por aminoácidos tanto en polipéptidos de CRLR humano como de RAMP1 humano comprende uno o más sitios de escisión para la AspN proteasa, que escinde péptidos después de residuos de ácidos aspártico y algunos residuos de ácido glutámico en el extremo amino.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión usado en los métodos de la invención se une específicamente a un dominio extracelular del polipéptido CRLR humano que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3. Como alternativa o adicionalmente, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se une específicamente a un dominio extracelular del polipéptido RAMP1 humano que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4. En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se une específicamente a al menos una secuencia dentro del polipéptido CRLR humano seleccionada de la SEQ ID NO: 5 (DSIQLGVTRNKIMTAQY; correspondiente a los aminoácidos 8-24 de la SEQ ID NO: 3), la SEQ ID NO: 6 (DVAAGTESMQLCP; correspondiente a los aminoácidos 55-67 de la SEQ ID NO: 3), la SEQ ID NO: 7 (DGNWFRHPASNRTWTNYTQCNVNTN; correspondiente a los aminoácidos 86-110 de la SEQ ID NO: 3), la SEQ ID NO: 8 (ECYQKIMQ; correspondiente a los aminoácidos 25-32 de la SEQ ID NO: 3) o la SEQ ID NO: 9 (DGWLCWN; correspondiente a los aminoácidos 48-54 de la SEQ ID NO: 3). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP se une a una subregión del polipéptido CRLR humano de la SEQ ID NO: 3 que comprende las SEQ ID NO: 5-9, opcionalmente en su conformación tridimensional nativa. Como alternativa o adicionalmente, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se une específicamente a al menos una secuencia dentro del polipéptido RAMP1 humano seleccionada de la SEQ ID NO: 10 (RELADCTWHMAE; correspondiente a los aminoácidos 41-52 de la SEQ ID NO: 4), la SEQ ID NO: 11 (DWGRTIRSYRELA; correspondiente a los aminoácidos 32-44 de la SEQ ID NO: 4), la SEQ ID NO: 12 (ELCLTQFQV; correspondiente a los aminoácidos 12-20 de la SEQ ID NO: 4) o la SEQ ID NO: 13 (DCTWHMA; correspondiente a los aminoácidos 45-51 de la SEQ ID NO: 4). En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP se une a una subregión del polipéptido RAMP1 humano de la SEQ ID NO: 4 que comprende las SEQ ID NO: 10-13, opcionalmente en su conformación tridimensional nativa.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se une específicamente a un polipéptido CRLR humano que tiene las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 9, en las que las SEQ ID NO: 6 y 7 están unidas por un enlace disulfuro en las posiciones de los aminoácidos 66 y 105 con referencia a la SEQ ID NO: 3, y las SEQ ID NO: 8 y 9 están unidas por un enlace disulfuro en las posiciones de los aminoácidos 26 y 52 con referencia a la SEQ ID NO: 3, opcionalmente en las que el polipéptido retiene la estructura terciaria de la región polipeptídica correspondiente de CRLR humano de la SEQ ID NO: 3. En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se une específicamente a un polipéptido RAMP1 humano que tiene las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 y la SEQ ID NO: 13, donde las secuencias están unidas por un enlace disulfuro en las posiciones de los aminoácidos 14 y 46 con referencia a la SEQ ID NO: 4, opcionalmente en las que el polipéptido retiene la estructura terciaria de la región polipeptídica correspondiente de RAMP1 humano de la SEQ ID NO: 4. En realizaciones particulares, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se une específicamente a un polipéptido CRLR humano y un polipéptido RAMP1 humano, en el que el polipéptido CRLR humano tiene las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 9, en el que las SEQ ID NO: 6 y 7 están unidas por un enlace disulfuro en las posiciones de los aminoácidos 66 y 105 con referencia a la SEQ ID NO: 3, y las SEQ ID NO: 8 y 9 están unidas por un enlace disulfuro en las posiciones de los aminoácidos 26 y 52 con referencia a la SEQ ID NO: 3, y en el que el polipéptido RAMP1 humano tiene las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 y la SEQ ID NO: 13, en el que las SEQ ID NO: 12 y 13 están unidas por un enlace disulfuro en las posiciones de los aminoácidos 14 y 46

con referencia a la SEQ ID NO: 4. En dichas realizaciones, los polipéptidos de CRLR humano y RAMP1 humano retienen la estructura terciaria de las regiones correspondientes de los polipéptidos de CRLR humano y RAMP1 humano de las SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente. En realizaciones relacionadas, los polipéptidos de CRLR humano y RAMP1 humano forman un heterodímero.

Los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión adecuados para su uso en el tratamiento preferiblemente inhiben, interfieren o modulan una o más actividades biológicas del receptor CGRP humano. Las actividades biológicas del receptor CGRP humano incluyen, aunque sin limitación, inducción de las rutas de transducción de señales del receptor CGRP, inducción de vasodilatación, inhibición de vasoconstricción e inducción de inflamación, por ejemplo, inflamación neurogénica. En algunas realizaciones, el receptor anti-CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe sustancialmente la unión del receptor CGRP humano al ligando de CGRP. La "inhibición sustancial de la unión" se produce cuando un exceso de anticuerpo o fragmento de unión del mismo reduce la cantidad de receptor CGRP humano unido a CGRP, o viceversa, en al menos aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 99 % o más, por ejemplo, midiendo la unión en un ensayo de unión competitiva *in vitro*.

En determinadas realizaciones, los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión para su uso en los métodos descritos en este documento inhiben selectivamente el receptor CGRP humano en comparación con los receptores humanos de adrenomedulina 1 (AM1), adrenomedulina 2 (AM2) o amilina (por ejemplo, receptor de AMY1 humano). El receptor de AM1 humano está compuesto de un polipéptido CRLR humano y un polipéptido RAMP2, mientras que el receptor de AM2 está compuesto de un polipéptido CRLR humano y un polipéptido RAMP3. Por tanto, un anticuerpo u otra proteína de unión que se una únicamente a CRLR (y no a RAMP1) no se esperaría que inhibiera *selectivamente* el receptor CGRP porque el polipéptido CRLR es también un componente de los receptores de AM1 y AM2. Los receptores humanos de amilina (AMY) están compuestos de un polipéptido del receptor de calcitonina (CT) humano y una de las subunidades RAMP1, RAMP2 o RAMP3. Específicamente, el receptor de AMY1 humano está compuesto del polipéptido CT y el polipéptido RAMP1, el receptor de AMY2 humano está compuesto del polipéptido CT y el polipéptido RAMP2 y el receptor de AMY3 humano está compuesto del polipéptido CT y el polipéptido RAMP3. Por tanto, un anticuerpo u otra proteína de unión que se una únicamente a RAMP1 (y no a CRLR) no se esperaría que inhibiera *selectivamente* el receptor CGRP porque el polipéptido RAMP1 también es un componente del receptor de AMY1 humano.

Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo "inhibe selectivamente" un receptor específico con relación a otros receptores cuando la CI50 del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en un ensayo de inhibición del receptor específico es al menos 50 veces inferior que la CI50 en un ensayo de inhibición de otro receptor "de referencia". Una "CI50" es la cantidad de un fármaco o sustancia que se necesita para inhibir un proceso biológico dado a la mitad. La CI50 de cualquier sustancia particular o antagonista puede determinarse construyendo una curva de respuesta a la dosis y examinando el efecto de diferentes concentraciones del fármaco o antagonista sobre la inversión de la actividad agonista en un ensayo funcional particular. Los valores de CI50 pueden calcularse para un antagonista dado o fármaco determinando la concentración necesaria para inhibir la mitad de la respuesta biológica máxima del agonista. Por tanto, el valor de CI50 para cualquier anticuerpo anti-CGRP o fragmento de unión puede calcularse determinando la concentración del anticuerpo o fragmento de unión necesaria para inhibir la mitad de la respuesta biológica máxima del ligando de CGRP en la activación del receptor CGRP en cualquier ensayo funcional.

La "relación de selectividad" es la CI50 del receptor de referencia dividida por la CI50 del receptor específico. Un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe selectivamente el receptor CGRP humano si la CI50 del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en un ensayo de receptor CGRP funcional, tal como el ensayo de AMP cíclico (AMPC), es al menos 50 veces inferior que la CI50 del mismo anticuerpo o fragmento de unión del mismo en un ensayo de inhibición del receptor humano de AM1, AM2 o amilina (por ejemplo, AMY1). A modo de ejemplo no limitante, si la CI50 de un anticuerpo antirreceptor CGRP específico en un ensayo de AMPC del receptor CGRP humano es, por ejemplo, entre 0,1 nM y 20 nM, y la CI50 del mismo anticuerpo en un ensayo de AMPC del receptor humano de AM1, humano de AM2 o humano de AMY1 es 1000 nM o más, el anticuerpo se consideraría que inhibe selectivamente el receptor CGRP humano. El grado de inhibición selectiva puede determinarse usando cualquier ensayo funcional de receptor CGRP adecuado, tal como el ensayo de AMPC como se describe en el ejemplo 4 del documento WO 2010/075238. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que inhiba selectivamente un receptor específico también se entiende que es un anticuerpo neutralizante o fragmento de unión a antígeno con respecto a ese receptor. En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede inhibir selectivamente el receptor CGRP humano, con respecto a los receptores humanos de AM1, AM2 y/o AMY1, por ejemplo, con una relación de selectividad de 100 o más, 250 o más, 500 o más, 750 o más, 1000 o más, 2500 o más, 5000 o más o 10 000 o más. En una realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo inhibe selectivamente el receptor CGRP humano con respecto a los receptores humanos de AM1, AM2 y/o AMY1 con una relación de selectividad de 100 o más. En otra realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo

inhibe selectivamente el receptor CGRP humano con respecto a los receptores humanos de AM1, AM2 y/o AMY1 con una relación de selectividad de 500 o más.

En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se une específicamente a polipéptidos tanto de CRLR humano como RAMP1 humano, y no se une específicamente al receptor humano de AM1, humano de AM2 y/o humano de amilina (por ejemplo, AMY1 o AMY2). Por ejemplo, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede unirse específicamente al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 1 \mu M$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$ o $\leq 5 \text{ nM}$. En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se une específicamente al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$ o $\leq 5 \text{ nM}$ determinada usando un ensayo de unión de FACS y analizada, por ejemplo, usando métodos descritos en Rathanaswami, *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334 (2005) 1004-1013. En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se une específicamente al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 100 \text{ nM}$. En otras realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se une específicamente al receptor CGRP humano con una $K_D \leq 10 \text{ nM}$.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo tiene una K_i de $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0,5 \text{ nM}$ o $\leq 0,1 \text{ nM}$ en un ensayo de competición de unión de CGRP. "Ki" se refiere a la constante de disociación en equilibrio de un ligando determinada en estudios de inhibición. La K_i para un ligando dado se determina típicamente en un estudio de unión de ligando radiomarcado competitivo midiendo la inhibición de la unión de un ligando radiomarcado de referencia por la sustancia competidora de interés en condiciones de equilibrio. El ensayo de competición de unión para evaluar inhibidores de una interacción de ligando/receptor son conocidos por los expertos en la materia y pueden incluir ensayos que usan ligandos radiomarcados (por ejemplo, CGRP radiomarcado) y células que expresan el receptor (por ejemplo, receptor CGRP humano). En algunas realizaciones, la K_i del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se determina usando un ensayo de competición de unión de CGRP radiomarcado con ^{125}I en que se evalúa la unión del ligando radiomarcado a membranas de células que expresan el receptor CGRP humano. Un protocolo ejemplar para realizar este tipo de ensayo se describe en el ejemplo 5 del documento WO 2010/075238. En una realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo tiene una K_i de menos de 10 nM en un ensayo de competición de unión de CGRP. En otra realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo tiene una K_i de menos de 1 nM en un ensayo de competición de unión de CGRP.

Ejemplos de anticuerpos antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos están en el documento WO 2010/075238. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo ilustrado en este documento bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos 1E11, 1H7, 2E7, 3B6, 3C8, 4E4, 4H6, 5F5, 9D4, 9F5, 10E4, 11D11, 11H9, 12E8, 12G8, 13H2 y 32H7 (todos ellos se describen en este documento y en el documento WO 2010/075238) al receptor CGRP humano. Como alternativa o adicionalmente, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se bloquea de forma cruzada para la unión al receptor CGRP humano por al menos uno de los anticuerpos 1E11, 1H7, 2E7, 3B6, 3C8, 4E4, 4H6, 5F5, 9D4, 9F5, 10E4, 11D11, 11H9, 12E8, 12G8, 13H2 y 32H7 (todos ellos se describen adicionalmente en este documento). Se determinó que todos estos anticuerpos eran anticuerpos neutralizantes del receptor CGRP humano y se unían a esencialmente la misma región del receptor CGRP humano, una región que era distinta de la región del receptor que se unía por anticuerpos no neutralizantes. Véase el ejemplo 7 del documento WO 2010/075238. Las expresiones "bloqueo cruzado", "bloqueo de forma cruzada" y "bloqueo de forma cruzada" se usan indistintamente en este documento para indicar la capacidad de un anticuerpo de interferir con la unión de otros anticuerpos o fragmentos de unión al receptor CGRP humano. El grado al que un anticuerpo o fragmento de unión puede interferir con la unión de otro receptor CGRP humano y, por lo tanto, si puede decirse que bloquea de forma cruzada, puede determinarse usando ensayos de unión de competición. En algunas realizaciones, un anticuerpo de bloqueo cruzado o fragmento de unión del mismo reduce la unión al receptor CGRP humano de un anticuerpo de referencia entre aproximadamente un 40 % y un 100 %, tal como de aproximadamente un 60 % y aproximadamente un 100 %, específicamente entre aproximadamente un 70 % y un 100 % y más específicamente entre aproximadamente un 80 % y un 100 %. Un ensayo cuantitativo particularmente adecuado para detectar el bloqueo cruzado usa una máquina Biacore que mide el grado de las interacciones usando la tecnología de resonancia de plasmones superficiales. Otro ensayo de bloqueo cruzado cuantitativo adecuado usa una estrategia basada en FACS para medir la competición entre anticuerpos en términos de su unión al receptor de CGRP humano.

Los anticuerpos, antirreceptor CGRP y fragmentos de unión de los mismos para su uso en el tratamiento divulgados en este documento pueden comprender una CDR1 de cadena pesada ("CDRH1") y/o una CDR2 de cadena pesada ("CDRH2") y/o una CDR3 de cadena pesada ("CDRH3") y/o una CDR1 de cadena ligera ("CDRL1") y/o una CDR2 de cadena ligera ("CDRL2") y/o una CDR3 de cadena ligera ("CDRL3"). En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión comprende al menos una región variable de cadena pesada que comprende una CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y al menos una región variable de cadena ligera que comprende una CDRL1, CDRL2 y CDRL3. Las CDR específicas de cadena pesada y ligera se enumeran en las tablas 2 y 3, respectivamente.

Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) y las regiones estructurales (FR) de un anticuerpo dado pueden identificarse usando el sistema descrito por Kabat *et al.* en Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5.^a Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, publicación NIH n.º 91-3242, 1991. Determinados anticuerpos y fragmentos de unión que se ilustran en este documento comprenden una o más secuencias de aminoácidos que son idénticas o tienen identidad de secuencia sustancial con las secuencias de aminoácidos de una o más de las CDR presentadas en la tabla 2 (CDR de la cadena pesada, es decir, CDRH) y la tabla 3 (CDR de la cadena ligera, es decir, CDRL).

Tabla 2. Secuencias de aminoácidos ejemplares de CDR de la cadena pesada

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
14	CDRH 1-1	SFGMH
15	CDRH 1-2	NAWMS
16	CDRH 1-3	SYAMS
17	CDRH 1-4	GYMH
18	CDRH 1-5	SYGMH
19	CDRH 1-6	DYAMS
20	CDRH 1-7	DYYMY
21	CDRH 1-8	TYSMN
22	CDRH 1-9	SYGMH
23	CDRH 2-1	VISFDGSIKYSVDSVKG
24	CDRH 2-2	RIKSTTDGGTTDYAAPVKG
25	CDRH 2-3	AISGSGGRTYYADSVKG
26	CDRH 2-4	WINPNSGGTNYAQKFQG
27	CDRH 2-5	VISYDGSHEHYADSVKG
28	CDRH 2-6	FIRSRAYGGTPEYAASVKG
29	CDRH 2-7	RIKSKTDGGTTDYTAPVKG
30	CDRH 2-8	WISPNSGGTNYAQKFQG
31	CDRH 2-9	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
32	CDRH 2-10	SISSSSYRYADSVKG
33	CDRH 2-11	VIWYDGSNKYYADSVKG
34	CDRH 3-1	DRLNYYDSSGYYHYKYYGMAV
35	CDRH 3-2	DRTGYSISWSSYYYYYGMVDV
36	CDRH 3-3	DQREVGPISSGWYDYYYGMVDV
37	CDRH 3-4	DQMSIIMLRGVFPPIYYGMVDV
38	CDRH 3-5	ERKRVMTSTLYYYFYGMVDV
39	CDRH 3-6	GRGIAARWDY
40	CDRH 3-7	GGYSGYAGLYSHYYGMVDV
41	CDRH 3-8	DRLNYYDSSGYYHYKYYGLAV
42	CDRH 3-9	EGVSGSSPYISWYDYYYGMVDV
43	CDRH 3-10	AGGIAAAGLYYYGMVDV

Tabla 3. Secuencias de aminoácidos ejemplares de CDR de la cadena ligera

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
44	CDRL 1-1	SGSSSNIGNNYVS
45	CDRL 1-2	SGSSSNIGSNYYV
46	CDRL 1-3	RASQGIRNDLG
47	CDRL 1-4	QGDLSRSFYAS
48	CDRL 1-5	KSSQSLLHSAGKTYLY
49	CDRL 1-6	RSSQSLLHSFGYNYLD
50	CDRL 1-7	KSSQSLLHSDGKTYLY
51	CDRL 1-8	SGSSSNIGSNTVN
52	CDRL 1-9	KSSQSLLHSDGRNYLY
53	CDRL 1-10	RASQGIRKDLG
54	CDRL 1-11	RASQSVSSGYLT
55	CDRL 2-1	DNNKRPS
56	CDRL 2-2	RSNQRP
57	CDRL 2-3	AASSLQS
58	CDRL 2-4	GKNNRPS
59	CDRL 2-5	EVSNRFS

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
60	CDRL 2-6	LGSNRAS
61	CDRL 2-7	RNNQRPS
62	CDRL 2-8	TNNQRPS
63	CDRL 2-9	GASSLQS
64	CDRL 2-10	GASSRAT
65	CDRL 3-1	GTWDSRLSAVV
66	CDRL 3-2	AAWDDSLSGWV
67	CDRL 3-3	LQYNIYPWT
68	CDRL 3-4	NSRDSSVYHLV
69	CDRL 3-5	MQSFPLPLT
70	CDRL 3-6	MQALQTPFT
71	CDRL 3-7	AARDESLNGVV
72	CDRL 3-8	LQYNSFPWT
73	CDRL 3-9	QQYGNLSLR
74	CDRL 3-10	QQYGNLSLR

Los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión comprenden una región variable de cadena pesada que comprende CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una región variable de cadena ligera que comprende CDRL1, CDRL2 y CDRL3, en el que:

5 CDRH1, CDRH2 y CDRH3 tienen la secuencia de las SEQ ID NO: 14, 23 y 34, respectivamente, y CDRL1, CDRL2 y CDRL3 tienen la secuencia de las SEQ ID NO: 44, 55 y 65, respectivamente.

10 El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo comprende una CDRH1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 14, una CDRH2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 23, una CDRH3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 34, una CDRL1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 44, una CDRL2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 55 y una CDRL3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 65.

15 Se ilustra el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo que comprende una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en V_H1, V_H2, V_H3, V_H4, V_H5, V_H6, V_H7, V_H8, V_H9, V_H10, V_H11, V_H12 y V_H13 y/o una región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en V_L1, V_L2, V_L3, V_L4, V_L5, V_L6, V_L7, V_L8, V_L9, V_L10, V_L11, V_L12, V_L13, V_L14, V_L15, V_L16 y V_L17, como se muestra en la tabla 4 a continuación, y fragmentos, derivados, muteínas y variantes inmunológicamente funcionales de estas regiones variables de cadena ligera y cadena pesada.

20

Tabla 4. Secuencias de aminoácidos ejemplares de cadena V_L y V_H

Denominación	SEQ ID NO.	Secuencia de aminoácidos
Regiones variables de cadena ligera		
V _L 1	75	QSVLTQPPSVSEAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQ QLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGIT GLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL
V _L 2	76	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQ QLPGAAPKLLIFRSNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL
V _L 3	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQ KPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL QPEDLATYYCLQYNIYPWTFGQGTKVEIK
V _L 4	78	SSELTQDPTVSVALGQTVKITCQGDSLRSFYASWYQQ KPGQAPVLVIFYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITG AQAEDEADYYCNSRDSSVYHLVLGGGTKLTVL
V _L 5	79	DIILAQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHLSAGKTYLY WYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGIYYCMQSFPLPLTFGGGKVEIK
V _L 6	80	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQ QLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSTTLGIT GLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL

Denominación	SEQ ID NO.	Secuencia de aminoácidos
V _L 7	81	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLLHSFGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGPGTKVDIK
V _L 8	82	DIILTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLY WYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGEPPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGTYYCMQSFPLPLTFGGGKVEIK
V _L 9	83	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQ QFPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSGSGTSATLGIT GLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGKLTVL
V _L 10	84	QSVLTQSPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYVYQ QLPGAAPKLLILRNNQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLTIS GLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFVGGGKLTVL
V _L 11	85	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYVYQ QLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLAIS GLQSEDEADFYCAARDESLNGVVFVGGGKLTVL
V _L 12	86	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYVYQ QLPGAAPKLLIFRNNQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLAIS GLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFVGGGKLTVL
V _L 13	87	DITLTQTPLSLSPGQPASISCKSSQSLLHSDGRNYLY WYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGLPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGIYYCMQSFPLPLTFGGGKVEIK
V _L 14	88	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQ QLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSGSGTSATLGIT GLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGKLTVL
V _L 15	89	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRKDLGWYQQ KPGKAPKRLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL QPEDFATYYCLQYNSFPWTFGQGKVEIK
V _L 16	90	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSGYLTWYQ QKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQYGNLCRFGQGKLEIK
V _L 17	91	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSGYLTWYQ QKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQYGNLSRFGQGKLEIK
Regiones variables de cadena pesada		
V _H 1	92	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWV RQAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN KNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYH YKYYGMAVWGQGTITVTVSS
V _H 2	93	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSW VRQAPGKGLEWVGRIKSTTDGGTTDYAAPVKGRFTIS RDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDRTGYSISWS SYYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 3	94	EVQLLES GGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQREVGPYSSGW YDYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 4	95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWNPNSGGTNYAQKFQGRVTM TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCARDQMSIIMLRG VFPPYYYGMDVWGQGTITVTVSS

Denominación	SEQ ID NO.	Secuencia de aminoácidos
V _H 5	96	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSHEYSYADSVKGRFTISRDI SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARERKRVTMSTLYY YFYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 6	97	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWIGFIRSRAYGGTPEYAASVKGRFTISRDI DSKTIAAYLQMNSLKTEDTAVYFCARGRGIAARWDYW GQGTITVTVSS
V _H 7	98	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSW VRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAPVKGRFTIS RDDSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTTDRGTGYSISWS SYYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 8	99	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMY WVRQAPGQGLEWMGWISPNSSGNTYAQKFQGRVTM TRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCVRGGYSGYAGL YSHYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 9	100	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGNAWMSW VRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTIS RDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYFCTTDRGTGYSISWS SYYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 10	101	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGNAWMSW VRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTIS RDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTDRGTGYSISWS SYYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 11	102	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWV RQAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN KNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYYH YKYYGLAVWGQGTITVTVSS
V _H 12	103	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTSTYMNWV RQAPGKGLEWVSSISSSSSYRYYADSVKGRFTISRDN KNSLYLQMSSLRAEDTAVYYCAREGVSGSSPYSISWY DYYYGMDVWGQGTITVTVSS
V _H 13	104	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDI KSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAAAGLYY YYGMDVWGQGTITVTVSS

El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo adecuado para su uso en los métodos de la invención comprende una región variable de cadena ligera (V_L) y una región variable de cadena pesada (V_H), en el que:

- 5 (d) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 78 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 95;
 (e) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 79 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 96;
 (f) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 80 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92;
 10 (g) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 81 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 97;
 (h) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 82 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 96;
 (i) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 83 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92;
 (j) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 84 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 98;
 (k) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 85 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 99;
 15 (l) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 86 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 100;
 (m) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 86 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 101;
 (n) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 87 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 96;
 (o) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 88 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 102;
 (p) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 89 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 103;
 20 (q) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 90 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 104; o
 (r) V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 91 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 104.
 V_L comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 80 y V_H comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92.

La tabla 5 muestra secuencias ejemplares de la cadena pesada y la tabla 6 muestra secuencias ejemplares de la cadena ligera.

Tabla 5. Secuencias de aminoácidos ejemplares de la cadena pesada del anticuerpo

5

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
105	H1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNS LRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYYHYKYYGMVWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY SDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	H2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPG KGLEWVGRIKSTTDGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTTDRGTYSISWSSYYYYYGMVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTY TCNV DHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	H3	EVQLLES GGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDQREVGPYSSGWYDYYYGMVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTY TCNV DHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHWRQAP GQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYFCARDQMSIIMLRGVFPPIYYGMVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTY TCNV DHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
109	H5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSHEYSADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNS LRAEDTAVYFCARERKRVMTSTLYYFYFYGMADVWGQGTITV VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSIVLTIVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSSFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	H6	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPG KGLEWIGFIRSAYGGTPEYAASVKGRFTISRDDSKTIAYLQM NSLKTEDTAVYFCARGRGIAARWDYWGQGLTVTVSSASTKGPS SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTTPREEQFNSTFR VVSIVLTIVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	H7	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPG KGLEWVGRIKSKTDGGTTDYTAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKAEDTAVYYCTTDRGTYSISWSSYYYYYGMADVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTFRVVSIVLTIVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSSFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	H8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMYWVRQAP GQGLEWMGWISPNSSGNTYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCVRGGSYAGLYSHYYGMADVWGQGTITV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSIVLTIVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSSFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
113	H9	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFGNAWMSWVRQAP GKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLKTEDTAVYFCTTDRTGYSISWSSYYYYYGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPCAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	H10	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFGNAWMSWVRQAP GKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYL QMNSLKTEDTAVYYCTTDRTGYSISWSSYYYYYGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPCAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	H11	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNS LRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYHYHYKYGLAVWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPCAPPVAGPSVFLFPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	H12	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGYTFSTYSMNWVRQAPG KGLEWVSSISSSSYRYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMSS LRAEDTAVYYCAREGVSGSSPYISWYDYYYGMDVWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPCAPPVAGPSVFLFPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
117	H13	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWDGSGNKYYADSVKGRFIISRDKSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARAGGIAAAGLYYYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVD HKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSFLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

Tabla 6. Secuencias de aminoácidos ejemplares de la cadena ligera del anticuerpo

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
118	L1	QSVLTQPPSVSEAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPG TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSGSGTSATLGITGLQTGDEA DYTCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
119	L2	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPG AAPKLLIFRSNQRPSPGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLRSEDEA DYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
120	L3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWFQKPGK APKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDLAT YYCLQYNIYPWTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
121	L4	SSELTQDPTVSVALGQTVKITCQGDSLRSFYASWYQKPGQ APVLVIFYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEA DYCNRSRDSSVYHLVLGGGKTLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
122	L5	DIILAQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLSAGKTYLYWYLQ KPGQPPQLLIYEVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGIIYCMQSFPLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
123	L6	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPG TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSGSGTSTTLGITGLQTGDEA DYTCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
124	L7	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSFGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQALQTPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
125	L8	DIILTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLYWYLQ KPGQPPQLLIYEVSNRFSGEPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGTYICMQSFPLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
126	L9	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQFPG TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSGSGTSATLGITGLQTGDEA DYICGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
127	L10	QSVLTQSPASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLP AAPKLLILRNNQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLTISGLRSEDEA DYICAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
128	L11	QSVLTQPPASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNVTNWNWYQQLP TAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLQSEDEA DFYCAARDESLNGVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
129	L12	QSVLTQPPASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLP AAPKLLIFRNNQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLRSEDEA DYICAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
130	L13	DITLTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLLHSDGRNYLYWYLQ KPGQPPQLLIYEVSNRFSGLPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGIIYCMQSFPLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
131	L14	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLP TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSGSGTSATLGITGLQTGDEA DYICGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
132	L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRKDLGWYQQKPG KAPKRLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAT YYCLQYNSFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

SEQ ID NO:	Denominación	Secuencia
133	L16	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSGYLTWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGNSLCRFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
134	L17	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSGYLTWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGNSLSRFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

Pueden adjuntarse/fusionarse secuencias de péptidos señal, por ejemplo, para facilitar la expresión de las secuencias de cadena pesada y ligera en determinados tipos de células hospedadoras, al extremo amino de cualquiera de las secuencias de cadena pesada y ligera enumeradas en las tablas 5 y 6. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se fusiona un péptido señal que tiene la secuencia de aminoácidos de MDMRVPAQLLGLLLWLRGARC (SEQ ID NO: 135) al extremo amino de cualquiera de las secuencias de cadena pesada y ligera de las tablas 5 y 6. En otras realizaciones, se fusiona un péptido señal que tiene la secuencia de aminoácidos de METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 136) al extremo amino de cualquiera de las secuencias de cadena pesada y ligera de las tablas 5 y 6. Otros péptidos señal son conocidos por los expertos en la materia y pueden fusionarse a cualquiera de las cadenas pesadas y/o cadenas ligeras enumeradas en las tabla 5 y 6, por ejemplo, para facilitar u optimizar la expresión en células hospedadoras particulares.

El anticuerpo antirreceptor CGRP comprende:

una cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 105 y una cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123.

El anticuerpo antirreceptor CGRP usado en el tratamiento comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 105 y una cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123.

Anticuerpos, antirreceptor CGRP ejemplares para su uso en el tratamiento incluyen, aunque sin limitación, los anticuerpos 1E11, 1H7, 2E7, 3B6, 3C8, 4E4, 4H6, 5F5, 9D4, 9F5, 10E4, 11D11, 11H9, 12E8, 12G8, 13H2 y 32H7. La tabla 7 resume las características estructurales de cada uno de estos anticuerpos. E4E es el anticuerpo más preferido en la presente invención.

Tabla 7. Anticuerpos, antirreceptor CGRP ejemplares

Anticuerpo	Cadena pesada completa	Región variable de cadena pesada	CDR de la cadena pesada	Cadena ligera completa	Región variable de cadena ligera	CDR de la cadena ligera
1E11	H1 (SEQ ID NO: 105)	V _{H1} (SEQ ID NO: 92)	CDRH 1-1 (SEQ ID NO: 14) CDRH 2-1 (SEQ ID NO: 23) CDRH 3-1 (SEQ ID NO: 34)	L1 (SEQ ID NO: 118)	V _{L1} (SEQ ID NO: 75)	CDRL 1-1 (SEQ ID NO: 44) CDRL 2-1 (SEQ ID NO: 55) CDRL 3-1 (SEQ ID NO: 65)
1H7	H2 (SEQ ID NO: 106)	V _{H2} (SEQ ID NO: 93)	CDRH 1-2 (SEQ ID NO: 15) CDRH 2-2 (SEQ ID NO: 24) CDRH 3-2 (SEQ ID NO: 35)	L2 (SEQ ID NO: 119)	V _{L2} (SEQ ID NO: 76)	CDRL 1-2 (SEQ ID NO: 45) CDRL 2-2 (SEQ ID NO: 56) CDRL 3-2 (SEQ ID NO: 66)
2E7	H3 (SEQ ID NO: 107)	V _{H3} (SEQ ID NO: 94)	CDRH 1-3 (SEQ ID NO: 16) CDRH 2-3 (SEQ ID NO: 25) CDRH 3-3 (SEQ ID NO: 36)	L3 (SEQ ID NO: 120)	V _{L3} (SEQ ID NO: 77)	CDRL 1-3 (SEQ ID NO: 46) CDRL 2-3 (SEQ ID NO: 57) CDRL 3-3 (SEQ ID NO: 67)
3B6	H4 (SEQ ID NO: 108)	V _{H4} (SEQ ID NO: 95)	CDRH 1-4 (SEQ ID NO: 17) CDRH 2-4 (SEQ ID NO: 26) CDRH 3-4 (SEQ ID NO: 37)	L4 (SEQ ID NO: 121)	V _{L4} (SEQ ID NO: 78)	CDRL 1-4 (SEQ ID NO: 47) CDRL 2-4 (SEQ ID NO: 58) CDRL 3-4 (SEQ ID NO: 68)
3C8	H5 (SEQ ID NO: 109)	V _{H5} (SEQ ID NO: 96)	CDRH 1-5 (SEQ ID NO: 18)	L5 (SEQ ID NO: 122)	V _{L5} (SEQ ID NO: 79)	CDRL 1-5 (SEQ ID NO: 48)

Anticuerpo	Cadena pesada completa	Región variable de cadena pesada	CDR de la cadena pesada	Cadena ligera completa	Región variable de cadena ligera	CDR de la cadena ligera
	NO: 109)	NO: 96)	CDRH 2-5 (SEQ ID NO: 27) CDRH 3-5 (SEQ ID NO: 38)	NO: 122)	NO: 79)	CDRL 2-5 (SEQ ID NO: 59) CDRL 3-5 (SEQ ID NO: 69)
4E4	H1 (SEQ ID NO: 105)	V _H 1 (SEQ ID NO: 92)	CDRH 1-1 (SEQ ID NO: 14) CDRH 2-1 (SEQ ID NO: 23) CDRH 3-1 (SEQ ID NO: 34)	L6 (SEQ ID NO: 123)	V _L 6 (SEQ ID NO: 80)	CDRL 1-1 (SEQ ID NO: 44) CDRL 2-1 (SEQ ID NO: 55) CDRL 3-1 (SEQ ID NO: 65)
4H6	H6 (SEQ ID NO: 110)	V _H 6 (SEQ ID NO: 97)	CDRH 1-6 (SEQ ID NO: 19) CDRH 2-6 (SEQ ID NO: 28) CDRH 3-6 (SEQ ID NO: 39)	L7 (SEQ ID NO: 124)	V _L 7 (SEQ ID NO: 81)	CDRL 1-6 (SEQ ID NO: 49) CDRL 2-6 (SEQ ID NO: 60) CDRL 3-6 (SEQ ID NO: 70)
5F5	H5 (SEQ ID NO: 109)	V _H 5 (SEQ ID NO: 96)	CDRH 1-5 (SEQ ID NO: 18) CDRH 2-5 (SEQ ID NO: 27) CDRH 3-5 (SEQ ID NO: 38)	L8 (SEQ ID NO: 125)	V _L 8 (SEQ ID NO: 82)	CDRL 1-7 (SEQ ID NO: 50) CDRL 2-5 (SEQ ID NO: 59) CDRL 3-5 (SEQ ID NO: 69)
9D4	H1 (SEQ ID NO: 105)	V _H 1 (SEQ ID NO: 92)	CDRH 1-1 (SEQ ID NO: 14) CDRH 2-1 (SEQ ID NO: 23)	L9 (SEQ ID NO: 126)	V _L 9 (SEQ ID NO: 83)	CDRL 1-1 (SEQ ID NO: 44) CDRL 2-1 (SEQ ID NO: 55)

Anticuerpo	Cadena pesada completa	Región variable de cadena pesada	CDR de la cadena pesada	Cadena ligera completa	Región variable de cadena ligera	CDR de la cadena ligera
			CDRH 3-1 (SEQ ID NO: 34)			CDRL 3-1 (SEQ ID NO: 65)
9F5	H7 (SEQ ID NO: 111)	V _H 7 (SEQ ID NO: 98)	CDRH 1-2 (SEQ ID NO: 15) CDRH 2-7 (SEQ ID NO: 29) CDRH 3-2 (SEQ ID NO: 35)	L10 (SEQ ID NO: 127)	V _L 10 (SEQ ID NO: 84)	CDRL 1-2 (SEQ ID NO: 45) CDRL 2-7 (SEQ ID NO: 61) CDRL 3-2 (SEQ ID NO: 66)
10E4	H8 (SEQ ID NO: 112)	V _H 8 (SEQ ID NO: 99)	CDRH 1-7 (SEQ ID NO: 20) CDRH 2-8 (SEQ ID NO: 30) CDRH 3-7 (SEQ ID NO: 40)	L11 (SEQ ID NO: 128)	V _L 11 (SEQ ID NO: 85)	CDRL 1-8 (SEQ ID NO: 51) CDRL 2-8 (SEQ ID NO: 62) CDRL 3-7 (SEQ ID NO: 71)
11D11	H9 (SEQ ID NO: 113)	V _H 9 (SEQ ID NO: 100)	CDRH 1-2 (SEQ ID NO: 15) CDRH 2-9 (SEQ ID NO: 31) CDRH 3-2 (SEQ ID NO: 35)	L12 (SEQ ID NO: 129)	V _L 12 (SEQ ID NO: 86)	CDRL 1-2 (SEQ ID NO: 45) CDRL 2-7 (SEQ ID NO: 61) CDRL 3-2 (SEQ ID NO: 66)
11H9	H10 (SEQ ID NO: 114)	V _H 10 (SEQ ID NO: 101)	CDRH 1-2 (SEQ ID NO: 15) CDRH 2-9 (SEQ ID NO: 31) CDRH 3-2 (SEQ ID NO: 35)	L12 (SEQ ID NO: 129)	V _L 12 (SEQ ID NO: 86)	CDRL 1-2 (SEQ ID NO: 45) CDRL 2-7 (SEQ ID NO: 61) CDRL 3-2 (SEQ ID NO: 66)
12E8	H5	V _H 5	CDRH 1-5	L13	V _L 13	CDRL 1-9

Anticuerpo	Cadena pesada completa	Región variable de cadena pesada	CDR de la cadena pesada	Cadena ligera completa	Región variable de cadena ligera	CDR de la cadena ligera
	(SEQ ID NO: 109)	(SEQ ID NO: 96)	(SEQ ID NO: 18) CDRH 2-5 (SEQ ID NO: 27) CDRH 3-5 (SEQ ID NO: 38)	(SEQ ID NO: 130)	(SEQ ID NO: 87)	(SEQ ID NO: 52) CDRL 2-5 (SEQ ID NO: 59) CDRL 3-5 (SEQ ID NO: 69)
12G8	H11 (SEQ ID NO: 115)	V _H 11 (SEQ ID NO: 102)	CDRH 1-1 (SEQ ID NO: 14) CDRH 2-1 (SEQ ID NO: 23) CDRH 3-8 (SEQ ID NO: 41)	L14 (SEQ ID NO: 131)	V _L 14 (SEQ ID NO: 88)	CDRL 1-1 (SEQ ID NO: 44) CDRL 2-1 (SEQ ID NO: 55) CDRL 3-1 (SEQ ID NO: 65)
13H2	H12 (SEQ ID NO: 116)	V _H 12 (SEQ ID NO: 103)	CDRH 1-8 (SEQ ID NO: 21) CDRH 2-10 (SEQ ID NO: 32) CDRH 3-9 (SEQ ID NO: 42)	L15 (SEQ ID NO: 132)	V _L 15 (SEQ ID NO: 89)	CDRL 1-10 (SEQ ID NO: 53) CDRL 2-9 (SEQ ID NO: 63) CDRL 3-8 (SEQ ID NO: 72)
32H7	H13 (SEQ ID NO: 117)	V _H 13 (SEQ ID NO: 104)	CDRH 1-9 (SEQ ID NO: 22) CDRH 2-11 (SEQ ID NO: 33) CDRH 3-10 (SEQ ID NO: 43)	L16 (SEQ ID NO: 133)	V _L 16 (SEQ ID NO: 90)	CDRL 1-11 (SEQ ID NO: 54) CDRL 2-10 (SEQ ID NO: 64) CDRL 3-9 (SEQ ID NO: 73)

Los anticuerpos, antirreceptor CGRP pueden ser anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos multiespecíficos o fragmentos de unión a antígenos de los mismos. En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP es un anticuerpo monoclonal. En dichas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP puede ser un anticuerpo monoclonal humano. En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP es un anticuerpo humano y puede ser del tipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. Por tanto, el anticuerpo antirreceptor CGRP puede tener, en algunas realizaciones, un dominio constante de IgG1 humana o IgG2 humana. En una realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP es un anticuerpo IgG1 monoclonal. En otra realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP es un anticuerpo IgG2 monoclonal.

Los anticuerpos monoclonales pueden producirse usando cualquier técnica conocida en la técnica, por ejemplo, por immortalización de esplenocitos recogidos del animal transgénico después de completarse el programa de inmunización. Los esplenocitos pueden immortalizarse usando cualquier técnica conocida en la técnica, por ejemplo, fusionándolos con células de mieloma para producir hibridomas. Las células de mieloma para su uso en procedimientos de fusión de producción de hibridomas preferiblemente son no productores de anticuerpos, tienen alta eficacia de fusión y deficiencias enzimáticas que las hacen incapaces de crecer en determinados medios selectivos que mantienen el crecimiento de únicamente las células fusionadas deseadas (hibridomas). Ejemplos de líneas celulares adecuadas para su uso en fusiones en ratón incluyen Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 y S194/5XXO Bul; ejemplos de líneas

celulares usadas en fusiones en ratas incluyen R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F y 4B210. Otras líneas celulares útiles para fusiones celulares son U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 y UC729-6.

En algunos casos, una línea celular de hibridoma se produce inmunizando un animal (por ejemplo, un animal transgénico que tiene secuencias de inmunoglobulina humana) con un inmunógeno de receptor CGRP; recogiendo esplenocitos del animal inmunizado; fusionando los esplenocitos recogidos con una línea celular de mieloma, generando de ese modo células de hibridoma; estableciendo líneas celulares de hibridoma a partir de las células de hibridoma e identificando una línea celular de hibridoma que produce un anticuerpo que se une al receptor CGRP.

Los anticuerpos monoclonales secretados por una línea celular de hibridoma pueden purificarse usando cualquier técnica conocida en la técnica. Los hibridomas o mAb pueden cribarse además para identificar mAb con propiedades particulares, tales como la capacidad de unirse a células que expresen el receptor CGRP, la capacidad de bloquear o interferir en la unión del ligando de CGRP o péptido CGRP₈₋₃₇, o la capacidad de bloquear funcionalmente el receptor, por ejemplo, usando un ensayo de AMPc, por ejemplo, como se describe en este documento.

En algunas realizaciones, los anticuerpos, antirreceptor CGRP usados en los métodos de la invención son anticuerpos quiméricos o humanizados basándose en las secuencias anteriores. Un anticuerpo quimérico es un anticuerpo compuesto de segmentos proteínicos de diferentes anticuerpos que se unen covalentemente para producir cadenas pesadas o ligeras de inmunoglobulina funcionales o partes inmunológicamente funcionales de las mismas. En general, una parte de la cadena pesada y/o cadena ligera es idéntica u homóloga a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenece a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la cadena o cadenas es idéntico u homólogo a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo. Para métodos que se refieran a anticuerpos quiméricos, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4816567 y Morrison *et al.*, 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855. El injerto de CDR se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 6180370, n.º 5693762, n.º 5693761, n.º 5585089 y n.º 5530101.

En general, el objetivo de preparar un anticuerpo quimérico es crear una quimera en que el número de aminoácidos de la especie pretendida se maximice. Un ejemplo es el anticuerpo "con injerto de CDR", en que el anticuerpo comprende una o más CDR de una especie particular o que pertenece a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la cadena o cadenas del anticuerpo es idéntico u homólogo a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo. Para su uso en seres humanos, la región variable o CDR seleccionadas de un anticuerpo de roedor a menudo se injertan en un anticuerpo humano, reemplazando las regiones variables de origen natural o las CDR del anticuerpo humano.

Un tipo útil de anticuerpo quimérico es un anticuerpo "humanizado". En general, un anticuerpo humanizado se produce a partir de un anticuerpo monoclonal generado inicialmente en un animal no humano. Determinados residuos aminoácidos en este anticuerpo monoclonal, típicamente de partes que no reconocen el antígeno del anticuerpo, se modifican para que sean homólogos a residuos correspondientes en un anticuerpo humano de isotipo correspondiente. La humanización puede realizarse, por ejemplo, usando diversos métodos sustituyendo al menos una parte de una región variable de roedor en el lugar por las regiones correspondientes de un anticuerpo humano (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5585089 y n.º 5693762; Jones *et al.*, 1986, *Nature* 321:522-525; Riechmann *et al.*, 1988, *Nature* 332:323-27; Verhoeven *et al.*, 1988, *Science* 239:1534-1536).

En un aspecto, las CDR de las regiones variables de cadena ligera y pesada de los anticuerpos proporcionados en este documento (véanse las tablas 2 y 3) se injertan en regiones estructurales (FR) de anticuerpos de la misma especie filogenética o una diferente. Por ejemplo, las CDR de las regiones variables de cadena pesada y ligera V_{H1}, V_{H2}, V_{H3}, V_{H4}, V_{H5}, V_{H6}, V_{H7}, V_{H8}, V_{H9}, V_{H10}, V_{H11}, V_{H12} y V_{H13}, y/o V_{L1}, V_{L2}, V_{L3}, V_{L4}, V_{L5}, V_{L6}, V_{L7}, V_{L8}, V_{L9}, V_{L10}, V_{L11}, V_{L12}, V_{L13}, V_{L14}, V_{L15}, V_{L16} y V_{L17} pueden injertarse en FR humanas de consenso. Para crear FR humanas de consenso, las FR de varias secuencias de aminoácidos de cadena pesada o cadena ligera humana pueden alinearse para identificar una secuencia de aminoácidos de consenso. En otras realizaciones, las FR de una cadena pesada o cadena ligera divulgadas en este documento se reemplazan con las FR de una cadena pesada o cadena ligera diferente. En un aspecto, no se reemplazan aminoácidos infrecuentes en las FR de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo antirreceptor CGRP, mientras que el resto de los aminoácidos de FR se reemplazan. Un "aminoácido infrecuente" es un aminoácido específico que está en una posición en que este aminoácido particular no se encuentra habitualmente en una FR. Como alternativa, las regiones variables injertadas de una cadena pesada o ligera pueden usarse con una región constante que sea diferente de la región constante de esa cadena pesada o ligera particular como se divulga en este documento. En otras realizaciones, las regiones variables injertadas son parte de un anticuerpo Fv monocatenario.

En realizaciones particulares, los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión a antígeno de los mismos usados en los métodos de la invención son anticuerpos completamente humanos. Hay métodos disponibles para preparar anticuerpos completamente humanos específicos para un antígeno dado sin exponer a los seres humanos

al antígeno ("anticuerpos completamente humanos"). Un medio específico proporcionado para implementar la producción de anticuerpos completamente humanos es la "humanización" del sistema inmunitario humoral de ratón. La introducción de locus de inmunoglobulina humana (Ig) en ratones en que los genes de Ig endógenos se han inactivado es un medio de producción de anticuerpos monoclonales (mAb) completamente humanos en ratón, un animal que puede inmunizarse con cualquier antígeno deseable. Usar anticuerpos completamente humanos puede minimizar las respuestas inmunógenas y alérgica que a veces pueden causarse administrando mAb de ratón o derivados de ratón a seres humanos como agentes terapéuticos.

Los anticuerpos completamente humanos pueden producirse inmunizando animales transgénicos (habitualmente ratones) que pueden producir un repertorio de anticuerpos humanos en ausencia de producción de inmunoglobulina endógena. Los antígenos para este propósito típicamente tienen seis o más aminoácidos contiguos y, opcionalmente, se conjugan con un vehículo, tal como un hapteno. Véase, por ejemplo, Jakobovits *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2551-2555; Jakobovits *et al.*, 1993, *Nature* 362:255-258; y Bruggermann *et al.*, 1993, *Year in Immunol.* 7:33. En un ejemplo de dicho método, se producen animales transgénicos incapacitando los locus de inmunoglobulina de ratón endógenos que codifican las cadenas de inmunoglobulina pesada y ligera de ratón en los mismos, e insertando en el genoma del ratón fragmentos grandes de ADN genómico humano que contiene locus que codifican proteínas de cadena pesada y ligera humanas. Los animales parcialmente modificados, que tienen menos del complemento completo de los locus de inmunoglobulina humana, entonces se cruzan para obtener un animal que tenga todas las modificaciones del sistema inmunitario deseadas. Cuando se administra un inmunógeno, estos animales transgénicos producen anticuerpos que son inmunoespecíficos para el inmunógeno, pero tienen secuencias de aminoácidos humanas en lugar de murinas, incluyendo las regiones variables. Para detalles adicionales de dichos métodos, véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/33735 y WO 94/02602. Se describen métodos adicionales que se refieren a ratones transgénicos para preparar anticuerpos humanos en las patentes de Estados Unidos n.º 5545807; n.º 6713610; n.º 6673986; n.º 6162963; n.º 5545807; n.º 6300129; n.º 6255458; n.º 5877397; n.º 5874299 y n.º 5545806; en las publicaciones PCT WO 91/10741, WO 90/04036 y en los documentos EP 546073B1 y EP 546073A1.

Los ratones transgénicos descritos anteriormente, denominados en este documento ratones "HuMab", contienen un minilocus del gen de inmunoglobulina humana que codifica secuencias de inmunoglobulina de cadena pesada ([mu] y [gamma]) y ligera [kappa] humanas no reordenadas, junto con mutaciones dirigidas que inactivan los locus de cadena endógena [mu] y [kappa] (Lonberg *et al.*, 1994, *Nature* 368:856-859). Por consiguiente, los ratones muestran expresión reducida de IgM de ratón o [kappa] y en respuesta a inmunización, y los transgenes de cadena pesada y ligera humana introducidos experimentan cambio de clase y mutación somática para generar anticuerpos monoclonales de IgG [kappa] humana de alta afinidad (Lonberg *et al.*, *supra.*; Lonberg y Huszar, 1995, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93; Harding y Lonberg, 1995, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546). La preparación de ratones HuMab se describe en detalle Taylor *et al.*, 1992, *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295; Chen *et al.*, 1993, *International Immunology* 5:647-656; Tuailon *et al.*, 1994, *J. Immunol.* 152:2912-2920; Lonberg *et al.*, 1994, *Nature* 368:856-859; Lonberg, 1994, *Handbook of Exp. Pharmacology* 113:49-101; Taylor *et al.*, 1994, *International Immunology* 6:579-591; Lonberg y Huszar, 1995, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93; Harding y Lonberg, 1995, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546; Fishwild *et al.*, 1996, *Nature Biotechnology* 14:845-851. Véanse, además, las patentes de Estados Unidos n.º 5545806; n.º 5569825; n.º 5625126; n.º 5633425; n.º 5789650; n.º 5877397; n.º 5661016; n.º 5814318; n.º 5874299; y n.º 5770429; así como la patente de Estados Unidos n.º 5545807; las publicaciones internacionales n.º WO 93/1227; WO 92/22646; y WO 92/03918. Las tecnologías utilizadas para producir anticuerpos humanos en estos ratones transgénicos también se divulgan en el documento WO 98/24893, y Mendez *et al.*, 1997, *Nature Genetics* 15:146-156. Por ejemplo, las cepas de ratones transgénicos HCo7 y HCo 12 pueden usarse para generar anticuerpos, antirreceptor CGRP.

Algunos de los anticuerpos antirreceptor CGRP o fragmentos de unión que se ilustran en este documento son formas variantes de los anticuerpos antirreceptor CGRP divulgados anteriormente (por ejemplo, los que tienen las secuencias enumeradas en las tablas 2-7). Por ejemplo, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión puede tener una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en una o más de las cadenas pesada o ligera, regiones variables o CDR enumeradas en las tablas 2-7. Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden implicar el intercambio de un aminoácido con otro aminoácido que tenga una propiedad de cadena lateral común (por ejemplo, hidrófoba, hidrófila neutra, ácida, básica y aromática). Por ejemplo, una sustitución conservativa incluye la sustitución de un aminoácido hidrófobo (por ejemplo, norleucina, metionina, alanina, valina, leucina o isoleucina) con otro aminoácido hidrófobo. Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden abarcar residuos aminoacídicos que no son de origen natural, que se incorporan típicamente por síntesis peptídica química en lugar de por síntesis en sistemas biológicos. Estas incluyen peptidomiméticos y otras formas revertidas o invertidas de restos aminoacídicos.

En la generación de dichos cambios, de acuerdo con determinadas realizaciones, puede considerarse el índice hidropático de los aminoácidos. El índice hidropático de una proteína se calcula asignando a cada aminoácido un valor numérico ("índice de hidropatía") y después promediando repetitivamente estos valores a lo largo de la cadena peptídica. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático basándose en su hidrofobia y características de carga. Son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina(+2,5); metionina

(+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

La importancia del perfil hidropático a la hora de conferir función biológica interactiva en una proteína se entiende en la técnica (véase, por ejemplo, Kyte *et al.*, 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131). Se sabe que determinados aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos que tengan un índice o puntuación hidropática similar y aún pueden retener una actividad biológica similar. En la generación de cambios basándose en el índice hidropático, en determinadas realizaciones, se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos están en ± 2 . En algunos aspectos, aquellos que están en ± 1 se incluyen, y en otros aspectos se incluyen aquellos en $\pm 0,5$.

También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos similares puede hacerse de forma eficaz basándose en la hidrofilia, particularmente cuando la proteína biológicamente funcional o péptido creado de ese modo está destinado para su uso en realizaciones inmunológicas, como en el presente caso. En determinadas realizaciones, el promedio de hidrofilia local más alto de una proteína, regido por la hidrofilia de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con su inmunogenia y unión a antígeno o inmunogenia, es decir, con una propiedad biológica de la proteína.

Los siguientes valores de hidrofilia se han asignado a estos residuos aminoacídicos: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0 $\pm$ 1); glutamato (+3,0 $\pm$ 1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5 $\pm$ 1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5) y triptófano (-3,4). En la generación de cambios basándose en valores de hidrofilia similares, en determinadas realizaciones, se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofilia están en ± 2 , en otras realizaciones, se incluyen aquellos que están ± 1 y en otras realizaciones más, se incluyen aquellos en $\pm 0,5$. En algunos casos, también se pueden identificar epítomos de secuencias de aminoácidos primarias basándose en la hidrofilia. Estas regiones también se denominan "regiones centrales epitópicas".

Se exponen sustituciones de aminoácidos conservativas ejemplares en la tabla 8.

Tabla 8: Sustituciones de aminoácidos conservativas

Residuo original	Sustituciones ejemplares
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Un experto en la materia será capaz de determinar variantes adecuadas de anticuerpos antirreceptor CGRP como se expone en este documento usando técnicas bien conocidas. Un experto en la materia puede identificar zonas adecuadas de la molécula que pueden cambiarse sin destruir la actividad abordando regiones que se cree que no son importantes para la actividad. El experto en la materia también será capaz de identificar residuos y partes de las moléculas que se conservan entre polipéptidos similares. En realizaciones adicionales, incluso zonas que pueden ser importantes para la actividad biológica o para la estructura pueden someterse a sustituciones de aminoácidos conservativas sin destruir la actividad biológica o sin afectar de forma adversa a la estructura del polipéptido.

Adicionalmente, un experto en la materia puede revisar estudios de estructuras-función identificando residuos en polipéptidos similares que son importantes para la actividad o estructura. En vista de dicha comparación, se puede predecir la importancia de residuos aminoacídicos en una proteína que corresponden a residuos aminoacídicos

importantes para la actividad o la estructura en proteínas similares. Un experto en la materia puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para dichos residuos aminoácidos importantes predichos.

Un experto en la materia también puede analizar la estructura tridimensional y la secuencia de aminoácidos en relación con esa estructura en polipéptidos similares. En vista de dicha información, un experto en la materia puede predecir la alineación de residuos aminoácidos de un anticuerpo con respecto a su estructura tridimensional. Un experto en la materia puede elegir no hacer cambios radicales en los residuos aminoácidos que se ha predicho que están en la superficie de la proteína, ya que dichos residuos pueden estar implicados en interacciones importantes con otras moléculas. Además, un experto en la materia puede generar variantes de ensayo que contienen una sola sustitución de aminoácido en cada residuo aminoácido deseado. Estas variantes entonces pueden cribarse usando ensayos para la actividad neutralizante del receptor CGRP, produciendo, por tanto, información con respecto a los aminoácidos que pueden cambiarse y los que no deben cambiarse. En otras palabras, basándose en la información reunida de dichos experimentos rutinarios, un experto en la materia puede determinar fácilmente las posiciones de aminoácidos donde deben evitarse sustituciones adicionales en solitario o en combinación con otras mutaciones.

Variantes de anticuerpo adicionales incluyen variantes de cisteína en las que uno o más residuos de cisteína en la secuencia de aminoácidos precursora o nativa se eliminan o se sustituyen con otro aminoácido (por ejemplo, serina). Las variantes de cisteína son útiles, entre otras cosas, cuando los anticuerpos deben volver a plegarse en una conformación biológicamente activa. Las variantes de cisteína pueden tener menos residuos de cisteína que el anticuerpo nativo y, típicamente tienen un número par para minimizar las interacciones resultantes de residuos de cisteína no emparejados.

Los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos que son de una subclase pueden cambiarse a anticuerpos o fragmentos de unión de una subclase diferente usando métodos de cambio de subclase. Por tanto, los anticuerpos IgG pueden derivar de un anticuerpo IgM, por ejemplo, y viceversa. Dichas técnicas permiten la preparación de nuevos anticuerpos que poseen las propiedades de unión a antígeno de un anticuerpo dado (el anticuerpo precursor), pero también muestran propiedades biológicas asociadas con un isotipo o subclase de anticuerpo diferente al del anticuerpo precursor. Pueden emplearse técnicas de ADN recombinante. Puede emplearse ADN clonado que codifica polipéptidos de anticuerpo particulares en dichos procedimientos, por ejemplo, ADN que codifica el dominio constante de un anticuerpo del isotipo deseado. Véase, por ejemplo, Lantto *et al.*, 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:303-316.

Por consiguiente, los anticuerpos, antirreceptor CGRP descritos en este documento incluyen los que comprenden, por ejemplo, las combinaciones de dominio variable descritas anteriormente que tienen un isotipo deseado (por ejemplo, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE e IgD), así como los fragmentos Fab o F(ab')₂ de los mismos. Además, si se desea una IgG4 también puede desearse introducir una mutación puntual (CPSCP->CPPCP) en la región de bisagra como se describe en Bloom *et al.*, 1997, *Protein Science* 6:407, para aliviar la tendencia a formar enlaces disulfuro dentro de la cadena H que pueden dar lugar a heterogeneidad en los anticuerpos IgG4.

Además, también se conocen técnicas para derivar anticuerpos que tengan diferentes propiedades (es decir, variando las afinidades por el antígeno al que se unen). Una de dichas técnicas, denominada reordenamiento de cadenas, implica presentar repertorios génicos de dominio variable de inmunoglobulina en la superficie de bacteriófagos filamentosos, a menudo denominado presentación en fagos. El reordenamiento de cadenas se ha usado para preparar anticuerpos de alta afinidad contra el hapteno 2-feniloxazol-5-ona, como se describe por Marks *et al.*, 1992, *BioTechnology* 10:779.

Pueden hacerse modificaciones conservativas a las regiones variables de cadena pesada y ligera descritas en la tabla 4, o las CDR descritas en las tablas 2 y 3 (y modificaciones correspondientes a los ácidos nucleicos codificantes) para producir un anticuerpo contra el receptor CGRP o fragmento de unión del mismo que tenga determinadas características funcionales y bioquímicas deseables. Los métodos para conseguir dichas modificaciones se describen anteriormente.

Los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos para su uso en los métodos de la invención pueden prepararse por cualquiera de varias técnicas convencionales. Por ejemplo, los anticuerpos, antirreceptor CGRP descritos en este documento pueden producirse por sistemas de expresión recombinante, usando cualquier técnica conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet *et al.* (ed.) Plenum Press, Nueva York (1980); y *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow and Lane (ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988).

Los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos pueden expresarse en líneas celulares de hibridoma (por ejemplo, en particular, pueden expresarse anticuerpos en hibridomas) o en líneas celulares distintas de hibridomas. Pueden usarse construcciones de expresión que codifican los anticuerpos para transformar una célula hospedadora de mamífero, insecto o microbiana. La transformación puede realizarse usando cualquier método conocido para introducir polinucleótidos en una célula hospedadora incluyendo, por ejemplo, empaquetar el

polinucleótido en un virus o bacteriófago y transducir una célula hospedadora con la construcción mediante procedimientos de transfección conocidos en la técnica, como se ejemplifica por las patentes de Estados Unidos n.º 4399216; n.º 4912040; n.º 4740461; n.º 4959455. El procedimiento de transformación óptimo usado dependerá del tipo de célula hospedadora que se esté transformando. Los métodos para la introducción de polinucleótidos heterólogos en células de mamífero son bien conocidos en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, transfección mediada por dextrano, precipitación con fosfato de calcio, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, encapsulación del uno o más polinucleótidos en liposomas, mezcla de ácido nucleico con lípidos cargado positivamente y microinyección directa del ADN en los núcleos.

Las construcciones de expresión recombinantes típicamente comprenden una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido que comprende uno o más de los siguientes: una o más CDR proporcionadas en este documento; una región constante de cadena ligera; una región variable de cadena ligera; una región constante de cadena pesada (por ejemplo, CH1, CH2 y/o CH3); una región variable de cadena pesada; y/u otra parte estructural de un anticuerpo antirreceptor CGRP. Estas secuencias de ácidos nucleico se insertan en un vector de expresión apropiado usando técnicas de ligamiento convencionales. En una realización, la región constante de cadena pesada o ligera se adjunta al extremo C de la región variable de cadena pesada o ligera específica antirreceptor CGRP y se liga en un vector de expresión. El vector se selecciona típicamente para que sea funcional en la célula hospedadora particular empleada (es decir, el vector es compatible con la maquinaria de la célula hospedadora, lo que permite la amplificación y/o puede producir la expresión del gen). En algunas realizaciones, se usan vectores que emplean ensayos de complementación de fragmentos proteínicos usando indicadores proteínicos, tales como dihidrofolato reductasa (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6270964, que se incorpora por la presente por referencia). Los vectores de expresión adecuados pueden adquirirse, por ejemplo, de Invitrogen Life Technologies o BD Biosciences (antiguamente "Clontech"). Otros vectores útiles para clonar y expresar los anticuerpos y fragmentos incluyen los descritos en Bianchi y McGrew, 2003, Biotech. Biotechnol. Bioeng. 84:439-44, que se incorpora por la presente por referencia. Se analizan vectores de expresión adecuados adicionales, por ejemplo, en Methods Enzymol., vol. 185 (D. V. Goeddel, ed.), 1990, Nueva York: Academic Press.

Típicamente, los vectores de expresión usados en cualquiera de las células hospedadoras contendrán secuencias para el mantenimiento del plásmido y para la clonación y expresión de secuencias de nucleótidos exógenas. Dichas secuencias, denominadas colectivamente "secuencias flanqueantes" en determinadas realizaciones típicamente incluirán una o más de las siguientes secuencias de nucleótidos: un promotor, una o más secuencias potenciadoras, un origen de replicación, una secuencia de terminación transcripcional, una secuencia intrónica completa que contiene un sitio donador y aceptador de ajuste, una secuencia codificante de una secuencia líder para la secreción del polipéptido, un sitio de unión al ribosoma, una secuencia de poliadenilación, una región policonectora para insertar el ácido nucleico que codifica el polipéptido a expresar y un elemento marcador de selección. Cada una de estas secuencias se analiza a continuación.

Opcionalmente, el vector puede comprender una secuencia codificante de "marca" es decir, una molécula oligonucleotídica ubicada en el extremo 5' o 3' de la secuencia codificante del anticuerpo antirreceptor CGRP; la secuencia oligonucleotídica codifica poliHis (tal como hexaHis) u otra "marca" tal como FLAG®, HA (hemaglutinina del virus de la gripe) o myc, para los que existen anticuerpos disponibles en el mercado. Esta marca se fusiona típicamente al polipéptido tras la expresión del polipéptido, y puede servir como medio para la purificación por afinidad o detección del anticuerpo antirreceptor CGRP de la célula hospedadora. La purificación por afinidad puede conseguirse, por ejemplo, por cromatografía en columna usando anticuerpos contra la marca como matriz de afinidad. Opcionalmente, la marca puede eliminarse posteriormente del anticuerpo antirreceptor CGRP purificado por diversos medios tales como usando determinadas peptidasas para la escisión.

Las secuencias flanqueantes pueden ser homologas (es decir, de la misma especie y/o cepa que la célula hospedadora), heterólogas (es decir, de una especie distinta de la especie o cepa de la célula hospedadora), híbridas (es decir, una combinación de secuencias flanqueantes de más de una fuente), sintéticas o nativas. Por tanto, la fuente una secuencia flanqueante puede ser cualquier organismo procariótico o eucariótico, cualquier organismo vertebrado o invertebrado o cualquier planta, con la condición de que la secuencia flanqueante sea funcional en, y pueda activarse por, la maquinaria de la célula hospedadora.

Las secuencias flanqueantes útiles en los vectores pueden obtenerse por cualquiera de varios métodos bien conocidos en la técnica. Típicamente, las secuencias flanqueantes útiles en este documento se habrán identificado previamente por cartografiado y/o por digestión con endonucleasas de restricción y, por tanto, pueden aislarse de la fuente tisular apropiada usando las endonucleasas de restricción apropiadas. En algunos casos, la secuencia de nucleótidos completa de una secuencia flanqueante puede ser conocida. Aquí, la secuencia flanqueante puede sintetizarse usando los métodos descritos en este documento para síntesis o clonación de ácidos nucleicos.

Ya sea que se conozca la totalidad o solamente una parte de la secuencia flanqueante, puede obtenerse usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o por cribado de una colección genómica con una sonda adecuada tal como un oligonucleótido o un fragmento de secuencia flanqueante de la misma especie u otra. Cuando la secuencia flanqueante no es conocida, puede aislarse un fragmento de ADN que contiene una secuencia flanqueante de un

trozo más grande ADN que puede contener, por ejemplo, una secuencia codificante o incluso otro gen o genes. El aislamiento puede conseguirse por digestión con endonucleasas de restricción para producir el fragmento de ADN apropiado seguido de aislamiento usando purificación en gel de agarosa, cromatografía en columna Qiagen® (Chatsworth, CA) u otros métodos conocidos por los expertos en la materia. La selección de enzimas adecuadas para conseguir este propósito será muy evidente para un experto en la materia.

Un origen de replicación es típicamente una parte de esos vectores de expresión procarióticos adquiridos de forma comercial, y el origen ayuda en la amplificación del vector en una célula hospedadora. Si el vector de elección no contiene un sitio de origen de replicación, se puede sintetizar químicamente basándose en una secuencia conocida y ligarse en el vector. Por ejemplo, el origen de replicación del plásmido pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) es adecuado para la mayoría de bacterias gramnegativas y diversos orígenes víricos (por ejemplo, SV40, polioma, adenovirus, virus de la estomatitis vesicular (VSV) o virus del papiloma tales como HPV o BPV) son útiles para clonar vectores en células de mamífero. En general, el componente de origen de replicación no es necesario para vectores de expresión de mamífero (por ejemplo, el origen de SV40 se usa a menudo únicamente porque también contiene el promotor temprano del virus).

Una secuencia de terminación de la transcripción típicamente está ubicada 3' al extremo de una región codificante del polipéptido y sirve para terminar la transcripción. Habitualmente, una secuencia de terminación de la transcripción en células procarióticas es un fragmento rico en G-C seguido de una secuencia de poli-T. Aunque la secuencia se clona fácilmente a partir de una colección o incluso se adquiere de forma comercial como parte de un vector, también puede sintetizarse fácilmente usando métodos conocidos para síntesis de ácidos nucleicos.

Un gen marcador de selección codifica una proteína necesaria para la supervivencia y crecimiento de una célula hospedadora cultivada en un medio de cultivo selectivo. Los genes marcadores de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, tetraciclina o kanamicina para células hospedadoras procarióticas; (b) complementan deficiencias auxotróficas de la célula; o (c) aportan nutrientes cruciales no disponibles del medio complejo o definido. Los marcadores de selección específicos son el gen de resistencia a kanamicina, el gen de resistencia a ampicilina y el gen de resistencia a tetraciclina. Ventajosamente, también puede usarse un gen de resistencia a neomicina para la selección tanto en células hospedadoras procarióticas como en células hospedadoras eucarióticas.

Pueden usarse otros genes de selección para amplificar el gen que se expresará. La amplificación es el proceso en el que los genes que son necesarios para la producción de una proteína crucial para el crecimiento o supervivencia celular se reiteran en tándem dentro de los cromosomas de generaciones sucesivas de células recombinantes. Ejemplos de marcadores de selección adecuados para células de mamífero incluyen los genes de dihidrofolato reductasa (DHFR) y de la timidina cinasa sin promotor. Los transformantes de células de mamífero se colocan bajo presión de selección en la que únicamente los transformantes se adaptan de forma única para sobrevivir en virtud del gen de selección presente en el vector. La presión de selección se impone cultivando las células transformadas en condiciones en que la concentración del agente de selección en el medio se aumenta sucesivamente, dando lugar de ese modo a la amplificación tanto del gen de selección como del ADN que codifica otro gen, tal como un anticuerpo antirreceptor CGRP. Como resultado, se sintetizan cantidades aumentadas de un polipéptido tal como un anticuerpo antirreceptor CGRP a partir del ADN amplificado.

Un sitio de unión al ribosoma es habitualmente necesario para el inicio de la traducción del ARNm y se caracteriza por una secuencia de Shine-Dalgarno (procariotas) o una secuencia de Kozak (eucariotas). El elemento típicamente está ubicado 3' al promotor y 5' a la secuencia codificante del polipéptido a expresar.

En algunos casos, tal como cuando se desea glucosilación en el sistema de expresión de la célula hospedadora eucariótica, se pueden manipular las diversas pre- o prosecuencias para mejorar la glucosilación o el rendimiento. Por ejemplo, se puede alterar el sitio de escisión por peptidasa de un péptido señal particular, o añadir prosecuencias, que también pueden afectar a la glucosilación. El producto proteínico final puede tener, en el posición -1 (con respecto al primer aminoácido de la proteína madura), uno o más aminoácidos adicionales que inciden en la expresión, que pueden no haberse eliminado totalmente. Por ejemplo, el producto proteínico final puede tener uno o dos residuos aminoácidos encontrados en el sitio de escisión por peptidasa, adheridos al extremo amino. Como alternativa, el uso de algunos sitios de escisión por enzima puede provocar una forma ligeramente truncada del polipéptido deseado, si la enzima corta en dicha zona dentro del polipéptido maduro.

La expresión y clonación típicamente contendrá un promotor que se reconoce por el organismo hospedador y está unido de forma funcional a la molécula que codifica un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión. Los promotores son secuencias no transcritas ubicadas en anteriores (es decir 5') al codón de inicio de un gen estructural (en general, en aproximadamente 100 a 1000 pb) que controlan la transcripción del gen estructural. Los promotores se agrupan convencionalmente en una de dos clases: promotores inducibles y promotores constitutivos. Los promotores inducibles inician niveles aumentados de transcripción a partir del ADN bajo su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, tal como la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio en la temperatura. Los promotores constitutivos, por otro lado, transcriben uniformemente un gen al que están unidos de

forma funcional, es decir, con poco o ningún control sobre la expresión génica. Se conoce bien una gran cantidad de promotores, reconocidos por una diversidad de posibles células hospedadoras. Un promotor adecuado se une de forma funcional al ADN que codifica la cadena pesada o cadena ligera que comprende un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión eliminando el promotor del ADN fuente por digestión con enzimas de restricción e insertando la secuencia promotora deseada en el vector.

Los promotores adecuados para su uso con hospedadores de levadura son también bien conocidos en la técnica. Se usan ventajosamente potenciadores de levadura con promotores de levadura. Los promotores adecuados para su uso con células hospedadoras de mamífero son bien conocidos e incluyen, aunque sin limitación, los obtenidos de los genomas de virus tales como virus del polio, virus de la viruela aviar, adenovirus (tal como adenovirus 2), virus del papiloma bovino, virus del sarcoma aviar, citomegalovirus, retrovirus, virus de la hepatitis B y virus de simio 40 (SV40). Otros promotores de mamíferos adecuados incluyen promotores de mamífero heterólogos, por ejemplo, promotores de choque térmico y el promotor de actina.

Promotores adicionales que pueden ser de interés incluyen, aunque sin limitación: promotor temprano de SV40 (Benoist and Chambon, 1981, Nature 290:304-310); promotor de CMV (Thomsen *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81:659-663); el promotor contenido en la repetición terminal larga 3' del virus del sarcoma de Rous (Yamamoto *et al.*, 1980, Cell 22:787-797); promotor de timidina cinasa de herpes (Wagner *et al.*, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1444-1445); promotor y secuencias reguladoras del gen de la metalotioneína (Prinster *et al.*, 1982, Nature 296:39-42); y promotores procarióticos tales como el promotor de beta lactamasa (Villa-Kamaroff *et al.*, 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731); o el promotor tac (DeBoer *et al.*, 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25). También son de interés las siguientes regiones de control transcripcional de animales, que muestran especificidad tisular y se han utilizado en animales transgénicos: la región de control del gen de la elastasa I que es activo en células acinares pancreáticas (Swift *et al.*, 1984, Cell 38:639-646; Ornitz *et al.*, 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7:425-515); la región de control del gen de la insulina que es activo en células beta pancreáticas (Hanahan, 1985, Nature 315:115-122); la región de control del gen de inmunoglobulina que es activo en células linfoides (Grosschedl *et al.*, 1984, Cell 38:647-658; Adames *et al.*, 1985, Nature 318:533-538; Alexander *et al.*, 1987, Mol. Cell. Biol. 7:1436-1444); la región de control del virus del tumor mamario de ratón que es activo en células testiculares, de mama, linfoides y mastocitos (Leder *et al.*, 1986, Cell 45:485-495); la región de control del gen de la albúmina que es activo en hígado (Pinkert *et al.*, 1987, Genes and Devel. 1 :268-276); la región de control del gen de la alfa fetoproteína que es activo en hígado (Krumlauf *et al.*, 1985, Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648; Hammer *et al.*, 1987, Science 253:53-58); la región de control del gen de alfa 1-antitripsina que es activo en hígado (Kelsey *et al.*, 1987, Genes and Devel. 1:161-171); la región de control del gen de beta globina que es activo en células mieloides (Mogam *et al.*, 1985, Nature 315:338-340; Kollias *et al.*, 1986, Cell 46:89-94); la región de control del gen de la proteína básico de mielina que es activo en oligodendrocitos en el cerebro (Readhead *et al.*, 1987, Cell 48:703-712); la región de control del gen de la cadena 2 ligera de miosina que es activo en músculo esquelético (Sani, 1985, Nature 314:283-286); y la región de control del gen de la hormona liberadora de gonadotropina que es activo en el hipotálamo (Mason *et al.*, 1986, Science 234:1372-1378).

Una secuencia potenciadora puede insertarse en el vector para aumentar la transcripción del ADN que codifica la cadena ligera o la cadena pesada que comprende un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo por eucariotas superiores. Los potenciadores son elementos de acción en cis del ADN, habitualmente de aproximadamente 10-300 pb de longitud que actúan sobre el promotor para aumentar la transcripción. Los potenciadores son relativamente independientes en orientación y posición, habiéndose encontrado en posiciones tanto 5' como 3' a la unidad de transcripción. Se conocen varias secuencias potenciadoras disponibles de genes de mamífero (por ejemplo, globina, elastasa, albúmina, alfa fetoproteína e insulina). Típicamente, sin embargo, se usa un potenciador de un virus. El potenciador de SV40, el potenciador del promotor temprano de citomegalovirus, el potenciador de polio y los potenciadores de adenovirus conocidos en la técnica son elementos potenciadores ejemplares para la activación de promotores eucarióticos. Aunque un potenciador puede colocarse en el vector 5' o 3' a una secuencia codificante, típicamente está ubicado en un sitio 5' del promotor. Una secuencia codificante de una secuencia señal nativa o heteróloga apropiada (secuencia líder o péptido señal) puede incorporarse en un vector de expresión, para promover la secreción extracelular del anticuerpo. La elección del péptido señal o líder depende del tipo de células hospedadoras en que se tiene que producir el anticuerpo, y una secuencia señal heteróloga puede remplazar la secuencia señal nativa. Ejemplos de péptidos señal que son funcionales en células hospedadoras de mamífero incluyen los siguientes: la secuencia señal de interleucina 7 (IL-7) descrita en la patente de Estados Unidos n.º 4965195; la secuencia señal para el receptor de interleucina 2 descrita en Cosman *et al.*, 1984, Nature 312:768; el péptido señal de receptor de interleucina 4 descrito en la patente EP n.º 0367566; el péptido señal del receptor de interleucina 1 de tipo I descrito en la patente de Estados Unidos n.º 4968607; el péptido señal del receptor de interleucina 1 de tipo II descrito en la patente EP n.º 0460846. Otros péptidos señal, útiles para expresar los anticuerpos, antirreceptor CGRP o fragmentos de unión descritos en este documento son los péptidos señal que tienen las secuencias expuestas en la SEQ ID NO: 135 o SEQ ID NO: 136.

Los vectores de expresión para la producción recombinante de los anticuerpos antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos descritos en este documento pueden construirse a partir de un vector de partida tal como un vector disponible en el mercado. Dichos vectores pueden contener o no todas las secuencias flanqueantes

deseadas. Cuando una o más de las secuencias flanqueantes descritas en este documento no están ya presentes en el vector, pueden obtenerse individualmente y ligarse en el vector. Los métodos usados para obtener cada una de las secuencias flanqueantes son bien conocidos por un experto en la materia.

Después de haber construido el vector o haber insertado una molécula de ácido nucleico que codifica una cadena ligera, una cadena pesada o una cadena ligera y una cadena pesada que comprende un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión en el sitio apropiado del vector, el vector completado puede insertarse en una célula hospedadora adecuada para su amplificación y/o expresión del polipéptido. La transformación de un vector de expresión para una proteína de unión a antígeno en una célula hospedadora seleccionada puede conseguirse por métodos bien conocidos incluyendo transfección, infección, coprecipitación con fosfato de calcio, electroporación, microinyección, lipofección, transfección mediada por DEAE-dextrano u otras técnicas conocidas. El método seleccionado será en parte una función del tipo de célula hospedadora a usar. Estos métodos u otros métodos adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia y se exponen, por ejemplo, en Sambrook *et al.*, 2001, *supra*.

Una célula hospedadora, cuando se cultiva en condiciones apropiadas, sintetiza una proteína de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de unión) que posteriormente puede recogerse de medio de cultivo (si la célula hospedadora la secreta en el medio) o directamente de la célula hospedadora que la produce (si no se secreta). La selección de una célula hospedadora apropiada dependerá de varios factores, tales como los niveles de expresión deseados, las modificaciones polipeptídicas que son deseables o necesarias para la actividad (tales como glucosilación o fosforilación) y la facilidad de plegamiento en una molécula biológicamente activa.

Las líneas celulares de mamífero disponibles como hospedadores para la expresión son bien conocidas en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, líneas celulares inmortalizadas disponibles en la American Type Culture Collection (ATCC), incluyendo, aunque sin limitación, células de ovario de hámster chino (CHO), células HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2) y otras varias líneas celulares. En determinadas realizaciones, las líneas celulares pueden seleccionarse a través de la determinación de las líneas celulares que tienen altos niveles de expresión y producen constitutivamente anticuerpos o fragmentos de unión con propiedades de unión al receptor CGRP. En otra realización, puede seleccionarse una línea celular de linaje de linfocitos B que no genera su propio anticuerpo, pero tiene capacidad de generar y secretar un anticuerpo heterólogo.

El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo en general se administra al paciente en una composición farmacéutica, que puede incluir vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables. "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a moléculas, compuestos y composiciones que no son tóxicos para los destinatarios humanos a las dosificaciones y concentraciones empleadas y/o no producen reacciones alérgicas o adversas cuando se administran a los seres humanos. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, la osmolaridad, la viscosidad, la transparencia, el color, la isotonicidad, el olor, la esterilidad, la estabilidad, la tasa de disolución o liberación, la adsorción o penetración de la composición. En dichas realizaciones, los materiales de formulación adecuados incluyen, aunque sin limitación, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o hidrogenosulfito de sodio); tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); agentes espesantes (tales como manitol o glicina); agentes quelantes (tales como ácido etilendiamina tetraacético (EDTA)); agentes formadores de complejos (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta ciclodextrina o hidroxipropil beta ciclodextrina); rellenos; monosacáridos; disacáridos; y otros carbohidratos (tales como glucosa, manosa o dextrinas); proteínas (tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas); agentes colorantes, aromatizantes y diluyentes; agentes emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sales (tales como sodio); conservantes (tales como cloruro de benzoato, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenético, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); disolventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); alcoholes de azúcar (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes (tales como pluronic, PEG, ésteres de sorbitán, polisorbato tales como polisorbato 20, polisorbato 80, Triton, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol); agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos, preferiblemente cloruro de sodio o potasio, manitol sorbitol); vehículos de suministro; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. Los métodos y materiales adecuados para formular moléculas para uso terapéutico son conocidos en las técnicas farmacéuticas y se describen, por ejemplo, en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18.^a edición, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

En algunas realizaciones, la selección de vehículos y excipientes para su incorporación en las composiciones farmacéuticas influye en el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de eliminación *in vivo* de los anticuerpos antirreceptor CGRP o fragmentos de unión de los mismos. En determinadas realizaciones, el vehículo o excipiente principal en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Por ejemplo, un vehículo o excipiente adecuado puede ser agua para inyección, solución salina fisiológica o líquido

cefalorraquídeo artificial, posiblemente complementado con otros materiales comunes en composiciones para administración parenteral.

En determinadas realizaciones de los métodos descritos en este documento, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente por vía parenteral. la administración parenteral incluye administración intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intracerebral, intracerebroventricular e intratecal. En una realización particular, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente por vía subcutánea. En estas y otras realizaciones en que la composición farmacéutica se administra por inyección parenteral, la composición farmacéutica puede administrarse al paciente comuna jeringa. En algunas realizaciones, la jeringa está prellenada con la composición farmacéutica. En otras realizaciones en que la composición farmacéutica se administra al paciente por inyección parenteral, tal como inyección subcutánea, la composición farmacéutica se administra con un dispositivo de inyección, incluyendo dispositivos para autoadministración. Dichos dispositivos están disponibles en el mercado e incluyen, aunque sin limitación, autoinyectores, plumas de dosificación, bombas de microinfusión y jeringas prellenadas. Dispositivos ejemplares para administrar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo de acuerdo con los métodos de la invención incluyen autoinyectores (por ejemplo SureClick®, EverGentle®, Avanti®, DosePro®, Molly®, y Leva®), dispositivos de inyección de pluma (por ejemplo, inyector de pluma Madie®, inyector de pluma DCP™, pluma desechable BD Vystra™, pluma reutilizable BD™) y jeringas prellenadas (BD Sterifill™, BD Hypak™, jeringas prellenadas de Baxter). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se administra al paciente con una jeringa prellenada. En otras realizaciones, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión se administra al paciente con un autoinyector. En determinadas realizaciones relacionadas, el volumen de inyección es de aproximadamente 1 ml o menos.

En una realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra a un paciente a una dosis de aproximadamente 70 mg al mes para prevenir o reducir la aparición de cefalea por migraña en el paciente, en el que la dosis se suministra mediante una sola inyección subcutánea. En realizaciones relacionadas, la única inyección subcutánea se suministra con una jeringa prellenada. En otras realizaciones relacionadas, la única inyección subcutánea se suministra con un autoinyector. En determinadas realizaciones, el paciente puede tener o estar diagnosticado con migraña episódica. En otras realizaciones, el paciente puede tener o está diagnosticado con migraña crónica.

En otra realización, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra a un paciente a una dosis de aproximadamente 140 mg al mes para prevenir o reducir la aparición de cefalea por migraña en el paciente, en el que la dosis se suministra mediante una sola inyección subcutánea. En dichas realizaciones, la única inyección puede suministrarse con una jeringa prellenada o autoinyector. En una realización, la dosis mensual de 140 mg de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo se administra al paciente mediante dos inyecciones consecutivas que comprenden cada una, una dosis de 70 mg. En dichas realizaciones, las dos inyecciones consecutivas pueden suministrarse usando dos jeringas prellenadas o dos autoinyectores, cada uno de los cuales contiene una dosis de 70 mg. En algunas realizaciones, el paciente puede tener o estar diagnosticado con migraña episódica. En otras realizaciones, el paciente puede tener o estar diagnosticado con migraña crónica.

Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para inyección parenteral incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Preferiblemente, la forma farmacéutica es estéril y es suficientemente fluida para permitir el suministro mediante una jeringa (es decir, la formulación no es excesivamente viscosa para evitar el paso a través de una jeringa). La esterilización puede conseguirse mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición se liofiliza, la esterilización usando este método puede realizarse antes o después de la liofilización y reconstitución. Las composiciones para administración parenteral pueden almacenarse en forma liofilizada o en una solución. Las composiciones parenterales pueden colocarse en un recipiente que tenga una vía de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa o vial que tenga un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica. Las composiciones parenterales también pueden almacenarse en jeringas, dispositivos autoinyectores o dispositivos de inyección de pluma o cartuchos adaptados para su uso con dichos dispositivos de inyección.

En determinadas realizaciones, la preparación de una composición farmacéutica a administrar de acuerdo con los métodos de la invención puede implicar la formulación del anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos (tales como poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico), perlas o liposomas, que pueden proporcionar liberación controlada o mantenida del anticuerpo o fragmento de unión que puede suministrarse mediante inyección con depósito. En determinadas realizaciones, también puede usarse ácido hialurónico, que tiene el efecto de promover la duración mantenida en la circulación. En determinadas realizaciones, pueden usarse dispositivos de suministro de fármacos implantables para suministrar el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo a administrar a un paciente de acuerdo con los métodos de la invención comprende además un tampón. Los tampones se usan para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente inferior, típicamente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5. Los tampones adecuados incluyen, aunque sin limitación, tampones glutamato, acetato, Tris, citrato, histidina, succinato y fosfato. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica administrada de acuerdo con los métodos descritos en este documento comprende un tampón acetato. El tampón acetato puede prepararse a partir de una sal acetato, por ejemplo, acetato de sodio. Pueden usarse otras sales, por ejemplo, tales como sales de acetato de potasio, amonio, calcio o magnesio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un tampón acetato típicamente tienen un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 o un pH de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,2, incluyendo un pH de aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,6, aproximadamente 4,7, aproximadamente 4,8, aproximadamente 4,9, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,1, aproximadamente 5,2, aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,4 y aproximadamente 5,5.

La composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo puede comprender además un tensioactivo. El término "tensioactivo", como se usa en este documento, se refiere a una sustancia que funciona reduciendo la tensión superficial de un líquido en que se disuelve. Los tensioactivos pueden incluirse en composiciones farmacéuticas para una diversidad de propósitos incluyendo, por ejemplo, para evitar o controlar la agregación, la formación de partículas y/o la adsorción superficial en formulaciones líquidas o para evitar o controlar estos fenómenos durante el proceso de liofilización y/o reconstitución en formulación liofilizadas. Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos anfipáticos que muestran solubilidad parcial tanto en disolventes orgánicos como en soluciones acuosas. Las características generales de los tensioactivos incluyen su capacidad de reducir la tensión superficial del agua, reducir la tensión interfacial entre aceite y agua y también formar micelas. Los tensioactivos que pueden incorporarse en las composiciones farmacéuticas usadas en los métodos de la invención incluyen tanto tensioactivos no iónicos como tensioactivos iónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, poli(óxido de etileno) de alquilo, poliglucósidos de alquilo, tales como glucósido de octilo y maltósido de decilo, alcoholes grasos, tales como alcohol cetílico y alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA y cocamida TEA. Ejemplos específicos de tensioactivos no iónicos incluyen los polisorbatos que incluyen, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85 y similares; los poloxámeros que incluyen, por ejemplo, poloxámero 188, también conocido como poloxalcol o poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), poloxámero 407 o polietilen-polipropilenglicol y similares, y polietilenglicol (PEG). Los tensioactivos iónicos adecuados incluyen, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos. Los tensioactivos aniónicos incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos basados en sulfonato o basados en carboxilato tales como jabones, sales de ácido graso, dodecil sulfato de sodio (SDS), lauril sulfato de amonio y otras sales de sulfato de alquilo. Los tensioactivos catiónicos incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos basados en amonio cuaternario tales como bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB), otras sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de cetil piridinio, sebo amina polietoxilada (POEA) y cloruro de benzalconio. Los tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros incluyen, por ejemplo, dodecil betaina, óxido de dodecil dimetilamina, cocamidopropil betaina y coco anfo glicinato. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas administradas de acuerdo con los métodos descritos en este documento comprenden un tensioactivo no iónico. En una realización, el tensioactivo no iónico es polisorbato 20. En otra realización, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo comprende además un agente estabilizante. Como se usa en este documento. La expresión "agente estabilizante" se refiere a un excipiente que estabiliza la conformación nativa del polipéptido o anticuerpo y/o evita o reduce la degradación física o química del polipéptido o anticuerpo. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, polioles (por ejemplo, sorbitol, glicerol, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol y treitol), azúcares (por ejemplo, fructosa, glucosa, gliceraldehído, latosa, arabinosa, manosa, xilosa, ribosa, ramnosa, galactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, sorbosa, sucralosa, melecitosa y rafinosa) y aminoácidos (por ejemplo, glicina, metionina, prolina, lisina, arginina, histidina o ácido glutámico). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un azúcar como agente estabilizante. En estas y otras realizaciones, el azúcar es sacarosa.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica útil para el tratamiento profiláctico de cefalea por migraña de acuerdo con los métodos descritos en este documento comprende aproximadamente 35 mg/ml a aproximadamente 210 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 8 nM a aproximadamente 20 nM de acetato de sodio, de aproximadamente un 0,002 % a aproximadamente un 0,015 % en peso/volumen (p/v) de polisorbato y de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 10 % p/v de sacarosa. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, de aproximadamente un 0,008 % a aproximadamente un 0,012 % p/v de polisorbato y de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 9 % p/v de

comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 20 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,2 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 70 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 20 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 20 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 70 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 20 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 20 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 20 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 20 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$.

Cualquiera de los anticuerpos antirreceptor CGRP o fragmentos de unión descritos en este documento, incluyendo los anticuerpos, antirreceptor CGRP específicos descritos en la tabla 7, puede incorporarse en cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente y administrarse a un paciente de acuerdo con los métodos descritos en este documento. En determinadas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP es el anticuerpo 4E4 descrito en la tabla 7 o un fragmento de unión del mismo. En otras realizaciones particulares, el anticuerpo antirreceptor CGRP es el anticuerpo 9F5 descrito en la tabla 7 o un fragmento de unión del mismo.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente puede incorporarse en un dispositivo de inyección de autoadministración. Por tanto, la presente invención también incluye dispositivos de inyección adecuados para el tratamiento profiláctico de cefalea por migraña en un paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una jeringa prellenada que comprende una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, un tampón acetato, sacarosa y polisorbato. En una realización, la jeringa prellenada comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 70 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,2 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización, la jeringa prellenada comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,2 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización, la jeringa prellenada comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 70 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización más, la jeringa prellenada comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En determinadas realizaciones, el volumen de inyección de la jeringa prellenada es de aproximadamente un 1 ml o menos (por ejemplo, 0,5 ml).

En algunas realizaciones, la invención proporciona un auto inyector que comprende una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, un tampón acetato, sacarosa y polisorbato. En una realización, el autoinyector comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 70 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,2 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización, el autoinyector comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,2 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización, el autoinyector comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 70 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En otra realización más, el autoinyector comprende una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 140 mg/ml de anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo, aproximadamente 15 nM de acetato de sodio, aproximadamente un 0,010 % p/v de polisorbato 80 y aproximadamente un 8,5 % p/v de sacarosa a un pH de $5,2 \pm 0,2$. En determinadas realizaciones, el volumen de inyección del autoinyector es de aproximadamente un 1 ml o menos (por ejemplo, 0,5 ml).

La invención también muestra la administración a un paciente de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo en combinación con uno o más agentes adecuados para el tratamiento agudo o profiláctico de cefalea por migraña u otro trastorno de cefalea descrito en este documento. El término "politerapia" como se usa en

este documento, abarca la administración de los dos compuestos (por ejemplo, anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión y agente adicional) de una manera secuencial (es decir, cada compuesto se administra en un momento diferente en cualquier orden), así como administración de los dos compuestos de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea incluye la administración concurrente y

5 puede conseguirse administrando una sola formulación que comprende ambos compuestos (por ejemplo, una sola cápsula u otra formulación que comprende una relación fija de ambos compuestos o una jeringa prellenada que tenga una relación fija de cada compuesto) o administrando simultáneamente formulaciones diferentes que contienen cada uno de los compuestos.

10 En algunas realizaciones, el medio de la invención para su uso en el tratamiento incluye administrar un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo con un segundo agente que module la señalización del receptor CGRP. Por ejemplo, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión puede administrarse en combinación con un segundo antagonista del receptor CGRP para tratar de forma profiláctica la cefalea por migraña en un paciente que lo necesita. Otros antagonistas del receptor CGRP incluyen inhibidores de molécula pequeña del

15 receptor CGRP, tales como los descritos en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 20060142273 y las patentes de Estados Unidos n.º 7842808; 7772244; 7754732; 7569578; 8685965; 8569291; 8377955; 8372859; 8143266; 7947677; y 7625901. Los antagonistas del receptor CGRP también pueden incluir antagonistas peptídicos del receptor, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8168592.

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión puede administrarse en combinación con un agente que interfiera con la unión del ligando de CGRP al receptor CGRP para tratar de forma profiláctica la cefalea por migraña en un paciente que lo necesita. Un agente que interfiere con la unión del ligando de CGRP al receptor CGRP puede ser un receptor CGRP señuelo o soluble u otra proteína que se una al ligando de CGRP, tal como un anticuerpo anti-CGRP. Los anticuerpos anti-CGRP son conocidos en la técnica y se describen,

25 por ejemplo, en los documentos WO 2007/054809; WO 2007/076336; WO 2011/156324; y WO 2012/162243.

En determinadas realizaciones, el medio de la invención para su uso en el tratamiento comprende administrar un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión del mismo con un segundo agente antimigrañas. El segundo agente antimigrañas puede ser un agente usado para el tratamiento agudo de migrañas tal como triptanos (por

30 ejemplo, almotriptano, frovatriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, eliotriptano y zolmitriptano), ergotaminas (por ejemplo, dihidroergotamina y ergotamina con cafeína), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina y diclofenaco) y opioides (por ejemplo, codeína, morfina, hidrocodona, fentanilo, meperidina y oxicodona). En algunas realizaciones, el segundo agente antimigrañas es un agente usado para el tratamiento profiláctico de las migrañas, tal como un antiepiléptico (por ejemplo, topiramato),

35 beta bloqueante (por ejemplo, propanolol) o un antidepresivo (por ejemplo, amitriptilina). En otras realizaciones, el segundo agente antimigrañas es un agente que modula la actividad del receptor del polipéptido de tipo I activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (receptor PAC1). Un agente que module la actividad del receptor PAC1 incluye anticuerpos u otras proteínas de unión que se unan al receptor PAC1, tales como los descritos en el documento WO 2014/144632.

40 La presente invención también incluye kits para tratar de forma profiláctica la cefalea por migraña en un paciente que lo necesita. En una realización, el kit comprende una composición farmacéutica de un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión descrito en este documento y prospecto que proporciona instrucciones con respecto al uso de las composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica del kit puede estar presente en un recipiente,

45 tal como un vial o jeringa. La composición farmacéutica puede proporcionarse como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido, cristal o como un polvo deshidratado o liofilizado. En realizaciones en que la composición farmacéutica se proporciona como un polvo, el kit también puede comprender diluyentes (por ejemplo, agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato) necesarios para reconstituir la composición farmacéutica, así como instrucciones para preparar la composición para su administración. En algunas realizaciones, los kits

50 comprenden un dispositivo de inyección para la autoadministración (por ejemplo, jeringa prellenada o autoinyector) prellenado con la composición farmacéutica como se describe en este documento. Cualquiera de las jeringas prellenadas y autoinyectores descritos anteriormente puede incluirse en los kits.

55 Los siguientes ejemplos, incluyendo los experimentos realizados y los resultados conseguidos, se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1. Modelado farmacocinético/farmacodinámico del anticuerpo monoclonal AMG 334 para caracterizar la relación de la concentración con el aumento inducido por capsaicina en el flujo sanguíneo dérmico en sujetos sanos y pacientes con migraña

60 AMG 334 (también denominado en este documento anticuerpo 4E4) es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano que se une al receptor CGRP humano con alta potencia *in vitro*. La inhibición de los aumentos inducidos por capsaicina (CAP) en el flujo sanguíneo dérmico (DBF) se ha usado extensivamente como

modelo de transferencia para caracterizar el efecto farmacológico de antagonistas del receptor CGRP. Este modelo validado se usó para caracterizar el efecto farmacológico de AMG 334 y para cuantificar el efecto inhibidor de AMG 334 sobre los aumentos inducidos por CAP en DBF en sujetos sanos (HS) y pacientes con migraña (MP) después de una sola dosis y de múltiples dosis de AMG 334.

El conjunto de datos del análisis incluyó 52 sujetos (40 HS, 12 MP) que recibieron una sola dosis subcutánea (SC) de AMG 334 (1, 7, 21, 70, 140 o 210 mg) o placebo y 40 sujetos (24 HS, 16 MP) que recibieron 3 dosis SC consecutivas de AMG 334 (21, 70 o 140 mg) o placebo, cada 4 semanas. Véase la **tabla 9** a continuación. Las exposiciones repetidas a CAP y las mediciones de DBF se realizaron en los mismos sujetos, usando ecografía láser Doppler, en múltiples visitas del estudio para estimar el efecto inhibidor de AMG 334 sobre DBF antes y después de la administración de CAP. Se determinaron las concentraciones en suero de AMG 334 en los puntos temporales correspondientes para las mediciones de DBF con muestras adicionales recogidas en otros puntos temporales para la caracterización farmacocinética. Se implementó una estrategia de modelado farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD) de poblaciones para evaluar la relación de la concentración de AMG 334-DBF. Los efectos del peso corporal (44,6-104 kg), el sexo (mujeres frente a hombres), edad (18-53 años) y la población de la enfermedad (MP frente a HS) en los parámetros PK y PD se evaluaron en el modelo.

La PK de AMG 334 se caracterizó mejor mediante un modelo de disposición de fármaco mediado por el receptor, que explicaba la dependencia de la concentración/dosis de la eliminación de AMG 334 y la distribución. La absorción SC completa se producía aproximadamente 10 días después de la dosificación. Para un sujeto típico (70 kg) que recibió una dosis SC de 70 mg, la semivida de eliminación estimada fue 21 días, que es típica para un anticuerpo monoclonal. La semivida de AMG 334 se acortó (es decir <21 días) con eliminación rápida del anticuerpo, cuando su concentración era aproximadamente <700 ng/ml, supuestamente porque la mayoría de AMG 334 se unía por el receptor diana, dejando menos AMG 334 sin unir en la circulación disponible para la eliminación. AMG 334 inhibió significativamente el DBF después de CAP, pero no tuvo efecto significativo sobre el DBF antes de CAP. El modelo PK-PD estimó una media inicial de aumento de DBF inducido por CAP de 390 UA y una inhibición de DBF máxima de un 90 %. Las concentraciones de AMG 334 requeridas para un 50 % (CE50) y un 99 % (CE99) de la inhibición máxima fueron 218 ng/ml y 1140 ng/ml, respectivamente. Véase la **figura 1**. Por consiguiente, todas las dosis >7 mg produjeron concentraciones por encima de CE99 o la inhibición máxima de DBF; la duración de la inhibición máxima aumentó con el aumento de la dosis y se mantuvo después de dosificación repetida. Véase la **figura 2**. La exposición a AMG 334, pero no DBF, disminuyó con el aumento del peso corporal. No se apreciaron diferencias en PK y PD entre HS y MP después del ajuste para el peso corporal.

AMG 334 provoca una inhibición potente y reproducible de DBF inducido por CAP, lo que indica bloqueo completo de receptores CGRP periféricos en HS y MP. El peso corporal fue la única covariable que afecta a la PK, pero no afectó a la PD. La semivida larga de AMG 334 y la robusta relación de la concentración-DBF indica inhibición prolongada de receptores CGRP.

Tabla 9. Características de sujetos incluidos en el modelado PK/PD de poblaciones

	Dosis individual N = 52		Dosis repetida N=40	
	Sanos N = 40	Migraña N = 12	Sanos N = 24	Migraña N = 16
Pautas posológicas	placebo, 1, 7, 21, 70, 140, o 210 mg SC	placebo o 140 mg SC	placebo, 21, 70, o 140 mg SC Q4W x 3 dosis	placebo, 21 o 140 mg SC Q4W x 3 dosis
Peso (kg)*	80.3 (9.28)	64.5 (11)	75.5 (11.5)	69.2 (14.1)
Edad (años)*	26.8 (6.48)	26.2 (9.56)	30.1 (10.3)	32.9 (11.3)
Hombres/mujeres (N)	40/0	3/9	23/1	4/12

*Media (DT); SC = subcutáneo; Q4W = cada 4 semanas

Ejemplo 2. Estudios en fase 1, aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo, de una sola dosis y múltiples dosis de AMG 334 en sujetos sanos y pacientes con migraña

Las migrañas son cefaleas discapacitantes para las que se cree que el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) está implicado. AMG 334 (anticuerpo 4E4) es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el receptor CGRP. En estos estudios en fase 1, aleatorizados, controlados con placebo, de una sola dosis (SD) y múltiples dosis (MD), se evaluó la farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y seguridad de AMG 334 en sujetos sanos y pacientes con migraña.

En el estudio SD, los sujetos recibieron dosis en aumento individuales de AMG 334 (n=42) de 1 a 210 mg (SC) 140 mg IV o placebo coincidente (n=18). En el estudio MD, los sujetos recibieron múltiples dosis de AMG 334 (n=35) de 21 a 280 mg SC o placebo (n=12) en los días 1, 29 y 57. La PK y la seguridad se evaluaron en ambos estudios;

las mediciones PK incluyeron la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero hasta la última concentración cuantificable ($ABC_{\text{última}}$) y tiempo hasta la concentración máxima ($t_{\text{máx}}$). la inhibición del flujo sanguíneo dérmico (DBF) inducido por capsaicina por AMG 334 se usó para medir el antagonismo del receptor CGRP en ambos estudios; $E_{\text{máx}}$ representaba el porcentaje de inhibición máximo. En el estudio SD, se aplicó un modelo PK/PD sigmoideo de $E_{\text{máx}}$ para analizar la relación entre la exposición en suero AMG 334 y la inhibición del aumento inducido por capsaicina en DBF. Se realizó control ambulatorio continuo durante 24 horas de la presión arterial (ABPM) en el estudio MD, aproximadamente 7 días después de cada dosis.

En el estudio SD, 42 sujetos recibieron AMG 334 (36 sanos, 6 con migraña); 18 recibieron placebo (12 sanos, 6 con migraña). Los niveles en suero detectables de AMG 334 se observaron de 30 a 160 días después de la dosis, dando lugar dosis de 70 mg y mayores a niveles detectables durante 100 días o más después de la dosificación. Véase la **figura 3A**. Después de una sola administración SC, AMG 334 mostró PK no lineal; la exposición de AMG 334 aumentó más que proporcionalmente a la dosis de 1 a 70 mg y aproximadamente proporcionalmente a la dosis de 70 a 210 mg. Véase la **tabla 10** a continuación. La media de la $ABC_{\text{última}}$ aumentó 3,8 veces de 171 a 652 $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{ml}$ y la media de $C_{\text{máx}}$ aumentó 2,4 veces de 6,25 a 15,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, después del aumento de 3 veces en la dosis de 70 a 210 mg (**tabla 10**). La mediana de $t_{\text{máx}}$ varió de 4 a 11 días en todo el intervalo de la dosis (**tabla 10**). El área de exposición relativa bajo la curva de tiempo-concentración (ABC) para la administración SC en comparación con la administración IV fue de aproximadamente un 54 % para la dosis de AMG 334 de 140 mg. No hubo diferencias aparentes en PK entre sujetos sanos y con migraña.

Tabla 10. Estimaciones de parámetros farmacocinéticos después de una sola administración de AMG 334 por cohorte

Tratamiento	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{\text{máx}}$ (día)	$ABC_{\text{última}}$ (día x $\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABC_{inf} (día x $\mu\text{g}/\text{ml}$)
Sujetos sanos				
1 mg SC; n = 3	0.008 (0.004)	4.0 (2.0-7.0)	0.085 (0.017)	NR
7 mg SC; n = 3	0.302 (0.145)	7.0 (4.0-7.0)	4.01 (2.07)	4.13 (2.04)
21 mg SC; n = 6	1.17 (0.646)	7.0 (3.0-10)	23.5 (15.5)	24.5 (17.0)
70 mg SC; n = 4-6	6.25 (2.03)	6.0 (3.0-11)	171 (60.9)	174 (78.6)
140 mg SC; n = 6	9.18 (1.97)	5.5 (4.0-21)	332 (57.9)	333 (57.9)
210 mg SC; n = 6	15.2 (4.78)	8.5 (4.0-11)	652 (221)	653 (222)
140 mg IV; n = 6	47.8 (4.09)	0.069 (0.069-0.38)	614 (112)	615 (112)
Pacientes con migraña				
140 mg SC; n = 6	9.93 (3.42)	11 (7.0-14)	367 (102)	367 (103)
Los datos se expresan como media (DT o intervalo). ABC_{inf} , área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero hasta el infinito; $ABC_{\text{última}}$, área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero hasta el momento de la última concentración cuantificable; $C_{\text{máx}}$, concentración máxima; IV, intravenosa; NR, no presentado; SC, subcutánea; DT, desviación típica; $t_{\text{máx}}$, tiempo para conseguir $C_{\text{máx}}$.				

El día 4 fue el primer punto temporal evaluado para la inhibición de DBF inducido por capsaicina en el estudio SD. En el día 4, el porcentaje de inhibición de aumentos inducidos por capsaicina en DBF en comparación con placebo para dosis SC ≥ 21 mg varió de un 75 % a un 95 % a través del intervalo de dosis en sujetos sanos (91 % en sujetos con migraña). Véase la **figura 4A**. La aplicación de un modelo PK/PD sigmoideo de $E_{\text{máx}}$ que analiza la relación entre la exposición en suero de AMG 334 y la inhibición del aumento inducido por capsaicina en DBF produjo un $E_{\text{máx}}$ de un 94,2 % (con error típico de un 2,85 %) y una concentración en suero de AMG 334 asociada con el efecto semimáximo (CE_{50}) de 286 (con error típico de 37,2) ng/ml.

En el estudio MD, 36 sujetos (24 sanos, 12 con migraña) recibieron un total de 3 dosis de AMG 334 (de 21 a 280 mg); 12 sujetos (8 sanos, 4 con migraña) recibieron placebo. Después de 3 administración SC de una sola dosis, la acumulación de AMG 334 varió de 1,42 a 1,69 veces entre las dosis en sujetos sanos y de 1,50 a 1,78 veces entre las dosis en pacientes con migraña. Véase la **figura 3B**. Los valores de $T_{\text{máx}}$ variaron de ~3 a 13 días después de la primera dosis SC y de ~6 a 14 días después de la tercera dosis para todos los intervalos de dosis (**figura 3B**). Similar a los resultados del estudio SD, no hubo diferencia aparente en los parámetros PK entre sujetos sanos y pacientes con migraña.

El día 8 fue el primer punto temporal evaluado para la inhibición de DBF inducido por capsaicina en el estudio MD. Se observó una inhibición significativa frente al placebo en el día 8 entre todas las cohortes de AMG 334 en sujetos sanos y pacientes con migraña, sin diferencia significativa en el efecto del fármaco entre poblaciones de pacientes. Véase la **figura 4B**. No hubo dependencia aparente de la dosis en el grupo de AMG 334 en ninguna población de pacientes. Los resultados en los días 57 y 85 (sujetos sanos) o días 57, 86 y 169 (pacientes con migraña) fueron coherentes con los hallazgos del día 8. Puntos temporales posteriores (113 días o más) no mostraron inhibición

significativa en el grupo de AMG 334 frente al placebo. La inhibición de DBF en el estudio MD fue coherente con los resultados de DBF SD y la inhibición máxima se mantuvo durante intervalos de dosificación repetida.

ABPM de 24 horas no reveló cambios en el ritmo circadiano BP y ningún aumento en BP con dosis crecientes de AMG 334. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media cuadrática mínima de BP de 24 horas y nocturna entre todos los grupos de AMG 334 frente al placebo en sujetos sanos. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la media cuadrática mínima de BP diastólica de 24 horas y diastólica nocturna entre todos los grupos de AMG 334 frente a placebo en pacientes con migraña. Los acontecimientos adversos que surgen por el tratamiento fueron similares en tipo y frecuencia entre los grupos de tratamiento y entre sujetos sanos y pacientes con migraña. No hubo relación aparente entre las dosis de AMG 334 y la incidencia global de acontecimientos adversos que surgen por el tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente importantes en los signos vitales o los valores de laboratorio.

El perfil PK de AMG 334 es coherente con el de otros anticuerpos IgG2 humanos. La exposición PK aumentó más que proporcionalmente a la dosis de 1 a 70 mg y aproximadamente proporcionalmente a la dosis de 70 a 210 mg después de una sola administración, sin diferencias aparentes entre sujetos sanos y pacientes con migraña. Después de tres administraciones SC de una sola dosis, se observaron tendencias similares en PK a través del intervalo de dosis en ambas poblaciones. La administración de AMG 334 produjo inhibición significativa del aumento inducido por capsaicina en DBF con respecto al placebo tanto en sujetos sanos como en pacientes con migraña, lo que indica antagonismo del receptor CGRP. La inhibición de aumentos inducidos por capsaicina en DBF fue similar entre sujetos sanos y pacientes con migraña. Las dosis únicas y múltiples de AMG 334 se toleraron bien y no hubo asociación entre la concentración de AMG 334 en suero y la presión arterial.

Ejemplo 3. Resultados de un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo, en fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de AMG 334 para la prevención de migraña episódica

En este ensayo en fase 2, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, se evaluaron los efectos de AMG 334 (es decir, anticuerpo 4E4) en la prevención de migraña episódica.

Lo pacientes con migraña episódica (≥ 4 y ≤ 14 días con migraña al mes) se asignaron aleatoriamente a placebo o AMG 334 (7 mg, 21 mg o 70 mg) subcutáneo mensual (QM) en una relación 3:2:2:2, respectivamente. El criterio de valoración principal fue el cambio desde la medida inicial en los días con migraña al mes en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos con ≥ 50 % de reducción en los días con migraña al mes (es decir, tasa de respuesta al 50 %), reducción en los ataques de migraña al mes y seguridad/tolerabilidad. Los criterios de valoración exploratorios clave incluyeron reducción en los días con cefalea al mes y días al mes de uso de medicación específica para migrañas agudas (por ejemplo, triptanos, ergotaminas).

Se asignaron aleatoriamente 483 sujetos a placebo (n=160), AMG 334 7 mg (n = 108), 21 mg (n = 108) o 70 mg (n = 107). Los sujetos fueron principalmente mujeres (80,5 %) la edad media (DT) fue de 41,1 (10,8) años. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la media de días con migraña al mes con AMG 334 70 mg (-3,40) frente a placebo (-2,28). Véase la **figura 5**. El análisis *a posteriori* mostró un efecto de tratamiento significativo tan pronto como en la semana 2. La reducción en los días con migraña al mes a dosis inferiores de AMG 334 (7 mg: -2,18 y 21 mg: -2,39) no fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo de placebo (-2,28). Véase la **figura 5**. La tasa de respuesta al 50 % fue de un 46,5 % para 70 mg frente a 29,9 % para placebo (P = 0,011) en la semana 12. También se observaron reducciones estadísticamente significativas en los días con cefalea al mes (70 mg: -3,54 frente a placebo: -2,39; P = 0,022) y los días al mes de uso de medicación específica para migrañas agudas (70 mg: -1,64 frente a placebo: -0,69; P = 0,004; **figura 6**). El cambio en los ataques de migraña al mes no fue estadísticamente significativo. Los análisis de subgrupos demostraron que la eficacia de AMG 334 fue similar independientemente del sexo (datos no mostrados), la frecuencia inicial de las migrañas (**figura 7A**) o el historial previo de uso de medicación profiláctica (**figura 7B**). Un resumen de los datos para la dosis de 70 mg de AMG 334 y placebo para diversos criterios de valoración se muestra en la **tabla 11**. No se informó de hallazgos de seguridad importantes. El perfil de seguridad/tolerabilidad fue similar entre AMG 334 y placebo. No se observó diferencia aparente en las tasas de incidencia de acontecimientos adversos en los grupos de tratamiento con AMG 334 en comparación con el placebo. No se observó dependencia de la dosis de AMG 334 en la incidencia de acontecimientos adversos. Seis (1,9 %) sujetos que recibieron AMG 334 frente a 2 (1,3 %) que recibieron placebo interrumpieron el producto en investigación debido a acontecimientos adversos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento.

Tabla 11. Eficacia de AMG 334 en migraña episódica^a

	Placebo	AMG 334 70 mg	Diferencia (IC del 95 %)	Valor p ^b
Criterio de valoración principal				
Días al mes con	-2.28 (0.31)	-3.40 (0.37)	-1.12 (-2.06, -0.17)	0.021

	Placebo	AMG 334 70 mg	Diferencia (IC del 95 %)	Valor p ^b
Criterio de valoración principal				
migraña ^c				
Criterios de valoración secundarios				
Tasa de respuesta al 50 %	30 %	47 %	17 %	0.011
Ataques de migraña al mes ^c	-1.44 (0.17)	-1.84 (0.20)	-0.40 (-0.92, 0.12)	0.130
Criterios de valoración exploratorios clave				
Días con cefalea al mes ^c	-2.39 (0.32)	-3.54 (0.39)	-1.16 (-2.14, -0.17)	0.022
Días al mes de uso de medicación específica para migrañas ^c	-0.69 (0.21)	-1.64 (0.26)	-0.96 (-1.61, -0.30)	0.004
Ensayo de impacto de cefalea 6 (HIT-6)	-2.95 (0.5)	-4.1 (0.59)	-1.16 (-2.68, 0.35)	0.130
Puntuación total de evaluación de discapacidad por migraña (MIDAS)	-3.50 (1.8)	-8.80 (2.2)	-5.30 (-10.9, 0.3)	0.064
Puntuación de presentismo de MIDAS	-1.20 (1.1)	-4.50 (1.3)	-3.30 (-6.5, 0.0)	0.047

^a Los datos mostrados son para la semana 12

^b Sin ajustes de multiplicidad

^c Los datos son el cambio desde la media cuadrática mínima de la medida inicial (error típico)

Después de una fase de tratamiento con doble enmascaramiento (DB) de 12 semanas del estudio, los pacientes fueron elegibles para recibir AMG 334 70 mg una vez al mes (QM) durante la fase de ampliación sin enmascaramiento (OLE) durante hasta 256 semanas. Durante fase OLE, los pacientes siguieron hasta completar un registro diario hasta la semana 64. Para este análisis intermedio, los pacientes recibieron AMG 334 70 mg QM hasta la semana 76. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron mensualmente. Los criterios de valoración de eficacia se analizaron en dos grupos hasta la semana 64: grupo 1: pacientes que hicieron la transición a AMG 334 70 mg QM después de recibir placebo, AMG 334 7 mg o AMG 334 21 mg en la fase DB (es decir, dosis ineficaces DB); grupo 2: pacientes que siguieron recibiendo AMG 334 70 mg QM durante la fase OLE (es decir, dosis eficaz DB). Los criterios de valoración de eficacia fueron: cambio desde la medida inicial en días con migraña al mes, tasa de repuesta al 50 %, tasa de respuesta al 75 %, tasa de respuesta al 100 %, ataques de migraña al mes, días al mes de uso de medicación específica para migrañas (por ejemplo, triptanos, ergotaminas) y días con cefalea al mes.

Un total de 383 de 395 (97 %) pacientes que eran elegibles para entrar en la fase OLE recibieron AMG 334 70 mg QM sin enmascaramiento. La mediana de la duración de exposición a AMG 334 70 mg en la fase OLE fue 239 días (34,1 semanas), con una exposición de 263,7 paciente-años. La **figura 8** representa el cambio desde la medida inicial en días con migraña al mes para la fase DB y los primeros diez meses de la fase OLE. Los resultados muestran que 70 mg de AMG 334 administrados al mes redujeron el número de días con migraña al mes en pacientes que recibieron previamente placebo, 7 mg AMG 334 o 21 mg AMG 334. Específicamente, en comparación con la semana 12 de la fase DB (criterio de valoración principal), se observó una reducción adicional desde la medida inicial en la media de día con migraña al mes durante la fase OLE (semana 16 a semana 64) independientemente del tratamiento DB recibido (grupos 1: -2,4 días en la semana 12 frente a -4,0 días en la semana 16; grupos 2: -3,5 días en la semana 12 frente a -3,9 días en la semana 16). El efecto del tratamiento se mantuvo durante la fase OLE (semanas 16 a 64) con un cambio de días con migraña al mes desde la medida inicial que varía de -4,0 a -6,2 días para el grupo 1 y -3,7 a -4,9 días para el grupo 2. Se observaron resultados similares para la tasa de respuesta al 50 %, la tasa de respuesta al 75 % y la tasa de respuesta al 100 %, los ataques de migraña al mes, los días con cefalea al mes y el uso de medicación específica para migrañas. En la semana 52, un 62 % de los pacientes experimentó una reducción de un 50 % o mayor en los días con migraña, un 38 % experimentó una reducción de un 75 % o mayor en los días con migraña y un 19 % experimentó una reducción de un 100 % en los días con migraña. En comparación con la semana 12 de la fase DB, se observó una reducción adicional desde la medida inicial del estudio en los días con cefalea al mes (**figura 9A**) y los días de uso de medicación específica para migraña (**figura 9B**) durante la fase OLE.

Se presentaron acontecimientos adversos (AA) en 243 de 383 (63 %) pacientes. Los AA más comunes (≥ 3 %) fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, artralgia, gripe, dolor de espalda y sinusitis. La mayoría de los AA fueron CTCAE de grado 1 o 2. Se presentaron AA graves en 13 pacientes (3 %) de los que 1 (<1 %) se consideró relacionado con el tratamiento (según el investigador). Once pacientes (2 %) interrumpieron la fase OLE debido a los AA. No hubo hallazgos clínicamente significativos sobre los signos vitales o las pruebas de laboratorio (incluyendo pruebas de función hepática).

Los resultados del estudio en fase 2 mostraron que AMG 334, cuando se administraba a una dosis mensual de 70 mg, era eficaz en la prevención de migraña episódica, y AMG 334 tenía un perfil de seguridad/tolerabilidad similar al placebo. Los pacientes que siguieron hasta la fase OLE que recibieron AMG 334 70 mg QM mostraron una reducción clínicamente importante y mantenida en los días con migraña. La seguridad y la tolerabilidad fueron coherentes con lo observado en la fase DB sin nuevas señales de seguridad observadas.

Ejemplo 4. Estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, en fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de AMG 334 para la prevención de migraña crónica

En este estudio en fase 2, se evaluaron los efectos de AMG 334 (es decir anticuerpo 4E4) en comparación con el placebo en la prevención de migraña crónica.

Los pacientes con migraña crónica (≥ 15 días con cefalea al mes y ≥ 8 días con migraña al mes) se asignaron aleatoriamente 3:2:2 para recibir placebo, 70 mg de AMG 334 subcutáneo (SC) al mes (QM) o 140 mg de AMG 334 SC QM mientras duró la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio desde la medida inicial en los días con migraña al mes en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos con reducción de ≥ 50 % en los días con migraña al mes (es decir, tasa de respuesta al 50 %), reducción en los ataques de migraña al mes y seguridad/tolerabilidad. Los criterios de valoración exploratorios clave incluyeron reducción en los días con cefalea al mes, cambio desde la medida inicial en las horas con cefalea acumuladas al mes, reducción desde la medida inicial en el promedio de gravedad al mes del dolor por migraña y días al mes de uso de medicación específica para migrañas agudas (por ejemplo, triptanos, ergotaminas).

Después de firmar el consentimiento informado, los sujetos entraron en la fase de selección (hasta 3 semanas), durante la que se evaluó la elegibilidad de los sujetos. Los sujetos elegibles incluían adultos entre 18 y 65 años de edad con un historial de al menos 5 ataques de migraña con o sin aura y un historial de al menos 15 días con cefalea al mes de los que al menos 8 días con cefalea eran días con migraña en cada uno de los tres meses antes de la selección. Los sujetos con uso excesivo de medicación coexistente (MO) de triptanos, derivados del cornezuelo, analgésicos y uso combinado de fármacos fueron elegibles para el ensayo.

Todos los sujetos elegibles de la fase de selección se incluyeron en una fase inicial de 4 semanas. Se permitió que los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante la fase inicial continuaran hasta la fase de tratamiento. Los criterios de inclusión para la fase inicial incluyeron:

- ≥ 15 días con cefalea de los que ≥ 8 días con cefalea cumplen los criterios como días de migraña durante la fase inicial;
- ≥ 4 episodios de cefalea distintos, durando cada uno ≥ 4 horas O si son más cortos, asociados con el uso de un triptano o derivado del cornezuelo en el mismo día natural durante la fase inicial; y
- cumplimiento demostrado de al menos un 80 % con el diario electrónico (por ejemplo, debe completar puntos del diario electrónico en al menos 23 de los 28 días durante la fase inicial).

En la visita del día 1, los sujetos elegibles de la fase inicial se asignaron aleatoriamente a la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas y comenzaron a recibir el producto en investigación con doble enmascaramiento QM SC. Los sujetos elegibles e incluidos se asignaron aleatoriamente en una relación 3:2:2 a placebo, AMG 334 70 mg o AMG 334 140 mg, con aproximadamente 210 sujetos en el grupo de placebo, aproximadamente 140 sujetos en el grupo de AMG 334 70 mg y aproximadamente 140 sujetos en el grupo de AMG 334 140 mg. La asignación aleatoria se estratificó por región (América del Norte frente a otras) y uso excesivo de medicación al inicio (MO frente a no MO). AMG 334 70 mg, AMG 334 140 mg o placebo con doble enmascaramiento se administró durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas (es decir, en el día 1 y las semanas 4 y 8). Durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento, se administraron 2 inyecciones SC para cada administración de producto en investigación (es decir, día 1, semana 4 y semana 8). Se produce una visita de seguimiento de seguridad 12 semanas después de completarse el estudio o en la finalización prematura (es decir, 16 semanas después de la última de dosis de producto en investigación).

El objetivo del análisis final es evaluar la eficacia y seguridad de AMG 334 70 mg y AMG 334 140 mg en sujetos con migraña crónica. El análisis final para el estudio se realiza al final del ensayo, los datos de eficacia y seguridad del período de estudio completo se analizan y presentan mediante el grupo de tratamiento con doble enmascaramiento. Se espera que los resultados muestren que, en sujetos con migraña crónica, AMG 334 reduce de forma dependiente

de la dosis desde la medida inicial los días con migraña al mes en comparación con el placebo y el perfil de acontecimientos adversos de AMG 334 es similar al placebo.

Después de la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas del estudio, se comenzó una fase sin enmascaramiento. Todos los sujetos que completaron la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas son elegibles para su inclusión en la fase sin enmascaramiento durante la que los sujetos reciben una dosis mensual de 70 mg de AMG 334 SC durante 13 meses seguida de una visita de seguimiento de seguridad a las 12 semanas. Los sujetos usan un diario electrónico (e-diario) todos los días entre el día 1 y la visita del mes 3, entre la visita del mes 5 y 6, entre la visita del mes 9 y 10 y entre la visita del mes 12 y 13 para presentar información acerca de sus cefaleas por migraña y que no se deben a migraña y el uso de medicación aguda.

Los objetivos de la fase sin enmascaramiento son caracterizar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la administración a largo plazo de AMG 334. Los criterios de valoración clave incluyen:

- cambio desde la medida inicial en los días con migraña al mes en sujetos con migraña crónica;
- proporción de sujetos con al menos una reducción de un 50 % desde la medida inicial en los días con migraña al mes;
- reducción desde la medida inicial en los ataques de migraña al mes en sujetos con migraña crónica;
- cambio en la incapacidad física a lo largo del tiempo medida por el diario de impacto de la función física por migraña (MPFID); y
- cambio en el impacto sobre las actividades diarias a lo largo del tiempo medido por el MPFID.

Se espera que los resultados del estudio sin enmascaramiento muestren que la exposición a largo de AMG 334 es segura y se tolera bien en sujetos con migraña crónica y que la dosis de 70 mg SC una vez al mes reduce de forma eficaz el número de días con migraña en sujetos con migraña crónica.

Ejemplo 5. Un estudio en fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de AMG 334 en la prevención de migrañas

El objetivo principal de este estudio es evaluar el efecto de AMG 334 (es decir, anticuerpo 4E4) en comparación con el placebo sobre el cambio desde la medida inicial en la media de días con migraña al mes en sujetos con migraña episódica. Los objetivos secundarios del estudio incluyen la proporción de sujetos con al menos una reducción de un 50 % desde la medida inicial en la media de días con migraña al mes, el cambio desde la medida inicial en la media de días al mes de tratamiento con medicación específica para migrañas agudas, el cambio desde la medida inicial en la incapacidad física medida por el diario de impacto de la función física por migraña (MPFID) y el cambio desde la medida inicial en el impacto sobre las actividades diarias medido por el MPFID.

Se evalúan dos dosis de AMG 334, 70 y 140 mg en el presente estudio. Los sujetos reciben AMG 334 140 mg, AMG 334 70 mg o placebo una vez al mes (QM) por vía subcutánea (SC) durante 24 semanas en la fase de tratamiento con doble enmascaramiento, seguida de una fase de tratamiento activo de 28 semanas durante la que recibirán AMG 334 140 mg o AMG 70 mg QM SC. Aproximadamente 852 sujetos con migraña episódica (≥ 4 a <15 días con migraña al mes) se asignan aleatoriamente 1:1:1 a placebo, AMG 334 70 mg o AMG 334 140 mg. La asignación aleatoria se estratifica por región (América del Norte frente a otras) y tratamiento previo con medicación profiláctica para las migrañas (tratamiento con medicación profiláctica para las migrañas previo frente a ausencia de tratamiento con medicación profiláctica para las migrañas previo).

Después de firmar el consentimiento informado, los sujetos entran en la fase de selección. La fase de selección está compuesta de una fase de selección inicial (hasta 3 semanas) seguida de una fase inicial de 4 semanas. Durante las fases de selección y/o inicial, los sujetos se evalúan para la elegibilidad. Los sujetos elegibles incluyen adultos de 18 a 65 años de edad con un historial de migraña con o sin aura durante ≥ 12 meses y que experimentan ≥ 4 a <15 días de migraña al mes con <15 días con cefalea al mes de promedio en los 3 meses antes de la selección.

En la visita del día 1, los sujetos elegibles se incluyen (es decir, se asignan aleatoriamente) en la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 24 semanas y empiezan a recibir el producto en investigación con doble enmascaramiento QM SC. En la visita de la semana 24, los sujetos en cada grupo de tratamiento se vuelven a asignar aleatoriamente 1:1 a AMG 334 70 mg o AMG 334 140 mg para la fase de tratamiento activo de 28 semanas y empiezan a recibir el producto en investigación QM SC que permanece enmascarado para el nivel de dosis únicamente. La nueva asignación aleatoria se estratifica por grupo de tratamiento asignado durante la fase con doble enmascaramiento. El AMG 334 70 mg, AMG 334 140 mg o placebo con doble enmascaramiento se administra durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 24 semanas (es decir, en el día 1 y las semanas 4, 8, 12, 16 y 20) y el AMG 334 70 mg o AMG 334 140 mg activo se administra durante la fase de tratamiento activo de 28 semanas (es decir, las semanas 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48). Durante toda la fase de tratamiento con doble enmascaramiento y la fase de tratamiento activo, se administran 2 inyecciones SC para cada administración de producto en investigación.

Se produce una visita de seguimiento de seguridad 16 semanas después de la última dosis de producto en investigación. Los sujetos usan un diario electrónico (e-diario) todos los días durante toda la fase inicial, la fase de tratamiento con doble enmascaramiento y la fase de tratamiento activo para presentar información acerca de sus cefaleas por migraña y que no son por migraña y el uso de medicación aguda para la cefalea. Los sujetos tienen programadas visitas del estudio en la clínica desde la semana 4 hasta el final de la fase de tratamiento activo.

Se espera que los resultados del estudio en fase 3 muestren que, en sujetos con migraña episódica, AMG 334 tiene una mayor reducción desde la medida inicial en la media de días por migraña al mes, es comparación con el placebo. El efecto del tratamiento anticipado de AMG 334 en comparación con el placebo es una reducción de una media de 1,12 y 1,30 días con migraña al mes desde la medida inicial para 70 mg y 140 mg, respectivamente.

Lista de secuencias

<110> AMGEN INC. SUN, Hong DUNAYEVICH, Eduardo LENZ, Robert A. VARGAS, Gabriel

<120> MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR LA CEFALEA POR MIGRAÑA

5 <130> A-1945-WO-PCT

<150> US 62/152708

<151> 2015-04-24

<160> 136

<170> PatentIn versión 3.5

10 <210> 1

<211> 472

<212> PRT

<213> CRLR humano

<400> 1

Met	Leu	Tyr	Ser	Ile	Phe	His	Phe	Gly	Leu	Met	Met	Glu	Lys	Lys	Cys
1				5					10					15	

Thr	Leu	Tyr	Phe	Leu	Val	Leu	Leu	Pro	Phe	Phe	Met	Ile	Leu	Val	Thr
			20					25					30		

Ala	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Pro	Glu	Asp	Ser	Ile	Gln	Leu	Gly	Val	Thr
		35					40					45			

Arg	Asn	Lys	Ile	Met	Thr	Ala	Gln	Tyr	Glu	Cys	Tyr	Gln	Lys	Ile	Met
50						55					60				

Gln	Asp	Pro	Ile	Gln	Gln	Ala	Glu	Gly	Val	Tyr	Cys	Asn	Arg	Thr	Trp
65				70					75					80	

Asp	Gly	Trp	Leu	Cys	Trp	Asn	Asp	Val	Ala	Ala	Gly	Thr	Glu	Ser	Met
			85					90						95	

Gln	Leu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Phe	Gln	Asp	Phe	Asp	Pro	Ser	Glu	Lys	Val
			100					105					110		

Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Gln	Asp	Gly	Asn	Trp	Phe	Arg	His	Pro	Ala	Ser
		115					120					125			

Asn	Arg	Thr	Trp	Thr	Asn	Tyr	Thr	Gln	Cys	Asn	Val	Asn	Thr	His	Glu
		130				135					140				

Lys	Val	Lys	Thr	Ala	Leu	Asn	Leu	Phe	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ile	Gly	His
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

15

ES 2 771 925 T3

145		150		155		160									
Gly	Leu	Ser	Ile	Ala	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Phe	Tyr
				165					170					175	
Phe	Lys	Ser	Leu	Ser	Cys	Gln	Arg	Ile	Thr	Leu	His	Lys	Asn	Leu	Phe
			180					185					190		
Phe	Ser	Phe	Val	Cys	Asn	Ser	Val	Val	Thr	Ile	Ile	His	Leu	Thr	Ala
		195					200					205			
Val	Ala	Asn	Asn	Gln	Ala	Leu	Val	Ala	Thr	Asn	Pro	Val	Ser	Cys	Lys
	210					215					220				
Val	Ser	Gln	Phe	Ile	His	Leu	Tyr	Leu	Met	Gly	Cys	Asn	Tyr	Phe	Trp
225					230					235					240
Met	Leu	Cys	Glu	Gly	Ile	Tyr	Leu	His	Thr	Leu	Ile	Val	Val	Ala	Val
				245					250					255	
Phe	Ala	Glu	Lys	Gln	His	Leu	Met	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Leu	Gly	Trp	Gly
			260					265					270		
Phe	Pro	Leu	Ile	Pro	Ala	Cys	Ile	His	Ala	Ile	Ala	Arg	Ser	Leu	Tyr
		275					280					285			
Tyr	Asn	Asp	Asn	Cys	Trp	Ile	Ser	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Leu	Tyr	Ile
	290					295					300				
Ile	His	Gly	Pro	Ile	Cys	Ala	Ala	Leu	Leu	Val	Asn	Leu	Phe	Phe	Leu
305					310					315					320
Leu	Asn	Ile	Val	Arg	Val	Leu	Ile	Thr	Lys	Leu	Lys	Val	Thr	His	Gln
				325					330					335	
Ala	Glu	Ser	Asn	Leu	Tyr	Met	Lys	Ala	Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Ile	Leu
			340					345					350		
Val	Pro	Leu	Leu	Gly	Ile	Glu	Phe	Val	Leu	Ile	Pro	Trp	Arg	Pro	Glu
		355					360					365			
Gly	Lys	Ile	Ala	Glu	Glu	Val	Tyr	Asp	Tyr	Ile	Met	His	Ile	Leu	Met
	370					375					380				
His	Phe	Gln	Gly	Leu	Leu	Val	Ser	Thr	Ile	Phe	Cys	Phe	Phe	Asn	Gly
385					390					395					400

ES 2 771 925 T3

Glu Val Gln Ala Ile Leu Arg Arg Asn Trp Asn Gln Tyr Lys Ile Gln
405 410 415

Phe Gly Asn Ser Phe Ser Asn Ser Glu Ala Leu Arg Ser Ala Ser Tyr
420 425 430

Thr Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Pro Gly Tyr Ser His Asp Cys Pro
435 440 445

Ser Glu His Leu Asn Gly Lys Ser Ile His Asp Ile Glu Asn Val Leu
450 455 460

Leu Lys Pro Glu Asn Leu Tyr Asn
465 470

<210> 2

<211> 148

<212> PRT

5 <213> RAMP1 humano

<400> 2

Met Ala Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Arg Arg Gly Leu Trp Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ala His His Leu Phe Met Thr Thr Ala Cys Gln Glu Ala Asn Tyr
20 25 30

Gly Ala Leu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Thr Gln Phe Gln Val Asp Met
35 40 45

Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp Trp Gly Arg Thr Ile Arg
50 55 60

Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp His Met Ala Glu Lys Leu
65 70 75 80

Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe Phe Leu Ala Val
85 90 95

His Gly Arg Tyr Phe Arg Ser Cys Pro Ile Ser Gly Arg Ala Val Arg
100 105 110

Asp Pro Pro Gly Ser Ile Leu Tyr Pro Phe Ile Val Val Pro Ile Thr
115 120 125

Val Thr Leu Leu Val Thr Ala Leu Val Val Trp Gln Ser Lys Arg Thr
130 135 140

Glu Gly Ile Val
145

10 <210> 3

<211> 116

<212> PRT

<213> Dominio extracelular de CRLR humano

<400> 3

ES 2 771 925 T3

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

Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln Tyr Glu Cys Tyr Gln Lys Ile Met Gln
20 25 30

Asp Pro Ile Gln Gln Ala Glu Gly Val Tyr Cys Asn Arg Thr Trp Asp
35 40 45

Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asp Val Ala Ala Gly Thr Glu Ser Met Gln
50 55 60

Leu Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp Pro Ser Glu Lys Val Thr
65 70 75 80

Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe Arg His Pro Ala Ser Asn
85 90 95

Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Gln Cys Asn Val Asn Thr His Glu Lys
100 105 110

Val Lys Thr Ala
115

<210> 4

<211> 137

<212> PRT

5 <213> Dominio extracelular de RAMP1 humano

<400> 4

Cys Gln Glu Ala Asn Tyr Gly Ala Leu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Thr
1 5 10 15

Gln Phe Gln Val Asp Met Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp
20 25 30

Trp Gly Arg Thr Ile Arg Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Cys Gln
35 40 45

Glu Ala Asn Tyr Gly Ala Leu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Thr Gln Phe
50 55 60

Gln Val Asp Met Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp Trp Gly
65 70 75 80

Arg Thr Ile Arg Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp His Met
85 90 95

Ala Glu Lys Leu Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe
100 105 110

Phe Leu Ala Val His Gly Arg Tyr Phe Arg Ser Cys Pro Ile Ser Gly
115 120 125

Arg Ala Val Arg Asp Pro Pro Gly Ser
130 135

<210> 5
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Epítopo n.º 1 de CRLR humano
 5 <400> 5
 Asp Ser Ile Gln Leu Gly Val Thr Arg Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln
 1 5 10 15

 Tyr
 <210> 6
 <211> 13
 <212> PRT
 10 <213> Epítopo n.º 2 de CRLR humano
 <400> 6
 Asp Val Ala Ala Gly Thr Glu Ser Met Gln Leu Cys Pro
 1 5 10
 <210> 7
 <211> 25
 15 <212> PRT
 <213> Epítopo n.º 3 de CRLR humano
 <400> 7
 Asp Gly Asn Trp Phe Arg His Pro Ala Ser Asn Arg Thr Trp Thr Asn
 1 5 10 15

 Tyr Thr Gln Cys Asn Val Asn Thr His
 20 25
 <210> 8
 20 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Epítopo n.º 4 humano
 <400> 8
 Glu Cys Tyr Gln Lys Ile Met Gln
 1 5
 25 <210> 9
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Epítopo n.º 5 de CRLR humano
 <400> 9
 Asp Gly Trp Leu Cys Trp Asn
 30 1 5
 <210> 10
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Epítopo n.º 1 de RAMP1 humano
 35 <400> 10
 Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp His Met Ala Glu
 1 5 10
 <210> 11
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> Epítopo n.º 2 de RAMP1 humano
 <400> 11
 Asp Trp Gly Arg Thr Ile Arg Ser Tyr Arg Glu Leu Ala
 1 5 10
 <210> 12
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Epítopo n.º 3 de RAMP1 humano
 <400> 12
 Glu Leu Cys Leu Thr Gln Phe Gln Val
 1 5
 50 <210> 13
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Epítopo n.º 4 de RAMP1 humano
 <400> 13
 Asp Cys Thr Trp His Met Ala
 1 5
 <210> 14
 5 <211> 5
 <212> PRT
 <213> CDRH 1-1
 <400> 14
 Ser Phe Gly Met His
 1 5
 10 <210> 15
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> CDRH 1-2
 <400> 15
 Asn Ala Trp Met Ser
 1 5
 15 <210> 16
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> CDRH 1-3
 20 <400> 16
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5
 <210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 25 <213> CDRH 1-4
 <400> 17
 Gly Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 18
 <211> 5
 30 <212> PRT
 <213> CDRH 1-5
 <400> 18
 Ser Tyr Gly Met His
 1 5
 <210> 19
 35 <211> 5
 <212> PRT
 <213> CDRH 1-6
 <400> 19
 Asp Tyr Ala Met Ser
 1 5
 40 <210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> CDRH 1-7
 <400> 20
 Asp Tyr Tyr Met Tyr
 45 1 5
 <210> 21
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> CDRH 1-8
 50 <400> 21
 Thr Tyr Ser Met Asn
 1 5
 <210> 22
 <211> 5
 <212> PRT
 55 <213> CDRH 1-9
 <400> 22

Ser Tyr Gly Met His
 1 5
 <210> 23
 <211> 17
 <212> PRT
 5 <213> CDRH 2-1
 <400> 23
 Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 24
 <211> 19
 10 <212> PRT
 <213> CDRH 2-2
 <400> 24
 Arg Ile Lys Ser Thr Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
 1 5 10 15

15 Val Lys Gly
 <210> 25
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> CDRH 2-3
 20 <400> 25
 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 25 <213> CDRH 2-4
 <400> 26
 Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly
 <210> 27
 <211> 17
 30 <212> PRT
 <213> CDRH 2-5
 <400> 27
 Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser His Glu Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 28
 <211> 19
 35 <212> PRT
 <213> CDRH 2-6
 <400> 28
 Phe Ile Arg Ser Arg Ala Tyr Gly Gly Thr Pro Glu Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15

40 Val Lys Gly
 <210> 29
 <211> 19
 <212> PRT

ES 2 771 925 T3

<213> CDRH 2-7
 <400> 29
 Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Val Lys Gly
 <210> 30
 5 <211> 17
 <212> PRT
 <213> CDRH 2-8
 <400> 30
 Trp Ile Ser Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly
 10 <210> 31
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> CDRH 2-9
 <400> 31
 Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
 1 5 10 15

Val Lys Gly
 15 <210> 32
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> CDRH 2-10
 20 <400> 32
 Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 25 <210> 33
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> CDRH 2-11
 <400> 33
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 30 <210> 34
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> CDRH 3-1
 <400> 34
 Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Lys Tyr
 1 5 10 15

Tyr Gly Met Ala Val
 20
 35 <210> 35
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> CDRH 3-2
 <400> 35

ES 2 771 925 T3

Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15

 Gly Met Asp Val
 20
 <210> 36
 <211> 21
 <212> PRT
 5 <213> CDRH 3-3
 <400> 36
 Asp Gln Arg Glu Val Gly Pro Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr
 1 5 10 15

 Tyr Gly Met Asp Val
 20
 <210> 37
 <211> 21
 10 <212> PRT
 <213> CDRH 3-4
 <400> 37
 Asp Gln Met Ser Ile Ile Met Leu Arg Gly Val Phe Pro Pro Tyr Tyr
 1 5 10 15

 Tyr Gly Met Asp Val
 20
 15 <210> 38
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> CDRH 3-5
 <400> 38
 Glu Arg Lys Arg Val Thr Met Ser Thr Leu Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Tyr
 1 5 10 15

 Gly Met Asp Val
 20
 20 <210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> CDRH 3-6
 <400> 39
 Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Trp Asp Tyr
 25 1 5 10
 <210> 40
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> CDRH 3-7
 30 <400> 40
 Gly Gly Tyr Ser Gly Tyr Ala Gly Leu Tyr Ser His Tyr Tyr Gly Met
 1 5 10 15

 Asp Val
 <210> 41
 <211> 21
 <212> PRT
 35 <213> CDRH 3-8
 <400> 41
 Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Lys Tyr
 1 5 10 15

 Tyr Gly Leu Ala Val
 20
 40 <210> 42

ES 2 771 925 T3

<211> 22
 <212> PRT
 <213> CDRH 3-9
 <400> 42
 Glu Gly Val Ser Gly Ser Ser Pro Tyr Ser Ile Ser Trp Tyr Asp Tyr
 1 5 10 15

 Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 20
 5 <210> 43
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> CDRH 3-10
 10 <400> 43
 Ala Gly Gly Ile Ala Ala Ala Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

 Val
 <210> 44
 <211> 13
 <212> PRT
 15 <213> CDRL 1-1
 <400> 44
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 45
 <211> 13
 20 <212> PRT
 <213> CDRL 1-2
 <400> 45
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
 1 5 10
 <210> 46
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> CDRL 1-3
 <400> 46
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 30 <210> 47
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> CDRL 1-4
 <400> 47
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Phe Tyr Ala Ser
 1 5 10
 35 <210> 48
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> CDRL 1-5
 40 <400> 48
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15
 <210> 49
 <211> 16
 <212> PRT
 45 <213> CDRL 1-6
 <400> 49
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15
 <210> 50
 <211> 16
 50 <212> PRT
 <213> CDRL 1-7

```

<400> 50
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1           5           10           15
<210> 51
<211> 13
5 <212> PRT
<213> CDRL 1-8
<400> 51
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1           5           10
<210> 52
10 <211> 16
<212> PRT
<213> CDRL 1-9
<400> 52
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Arg Asn Tyr Leu Tyr
1           5           10           15
15 <210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> CDRL 1-10
<400> 53
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Lys Asp Leu Gly
20 1           5           10
<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> CDRL 1-11
25 <400> 54
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly Tyr Leu Thr
1           5           10
<210> 55
<211> 7
<212> PRT
30 <213> CDRL 2-1
<400> 55
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1           5
<210> 56
<211> 7
35 <212> PRT
<213> CDRL 2-2
<400> 56
Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser
1           5
<210> 57
40 <211> 7
<212> PRT
<213> CDRL 2-3
<400> 57
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1           5
45 <210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> CDRL 2-4
<400> 58
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
50 1           5
<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> CDRL 2-5
55 <400> 59
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1           5

```

```

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> CDRL 2-6
5 <400> 60
   Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
   1               5
<210> 61
<211> 7
<212> PRT
10 <213> CDRL 2-7
   <400> 61
   Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
   1               5
<210> 62
<211> 7
15 <212> PRT
   <213> CDRL 2-8
   <400> 62
   Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
   1               5
<210> 63
20 <211> 7
   <212> PRT
   <213> CDRL 2-9
   <400> 63
   Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
   1               5
25 <210> 64
   <211> 7
   <212> PRT
   <213> CDRL 2-10
   <400> 64
   Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
30 1               5
   <210> 65
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> CDRL 3-1
35 <400> 65
   Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val
   1               5               10
   <210> 66
   <211> 11
   <212> PRT
40 <213> CDRL 3-2
   <400> 66
   Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val
   1               5               10
   <210> 67
   <211> 9
   <212> PRT
45 <213> CDRL 3-3
   <400> 67
   Leu Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Trp Thr
   1               5
   <210> 68
   <211> 11
   <212> PRT
50 <213> CDRL 3-4
   <400> 68
   Asn Ser Arg Asp Ser Ser Val Tyr His Leu Val
   1               5               10
55 <210> 69
   <211> 9
   <212> PRT

```

```

<213> CDRL 3-5
<400> 69
Met Gln Ser Phe Pro Leu Pro Leu Thr
1          5
5 <210> 70
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> CDRL 3-6
  <400> 70
  Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1          5
10 <210> 71
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> CDRL 3-7
   <400> 71
   Ala Ala Arg Asp Glu Ser Leu Asn Gly Val Val
15 1          5          10
   <210> 72
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> CDRL 3-8
20 <400> 72
   Leu Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Trp Thr
1          5
   <210> 73
   <211> 9
   <212> PRT
25 <213> CDRL 3-9
   <400> 73
   Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu Cys Arg
1          5
   <210> 74
   <211> 9
30 <212> PRT
   <213> CDRL 3-10
   <400> 74
   Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu Ser Arg
1          5
35 <210> 75
   <211> 110
   <212> PRT
   <213> región V
   <400> 75

```

ES 2 771 925 T3

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 76

<211> 110

<212> PRT

5 <213> V_región

<400> 76

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Phe Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

10 <210> 77

<211> 107

<212> PRT

<213> Región V

<400> 77

ES 2 771 925 T3

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

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

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 78

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Región V

<400> 78

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

Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Phe Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Val Tyr His
85 90 95

Leu Val Leu Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

10 <210> 79

<211> 112

<212> PRT

<213> Región V

<400> 79

ES 2 771 925 T3

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 80

<211> 110

<212> PRT

5 <213> Región V

<400> 80

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Thr Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

10 <210> 81

<211> 112

<212> PRT

<213> Región V

<400> 81

ES 2 771 925 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 82

<211> 112

<212> PRT

5 <213> Región V

<400> 82

Asp Ile Ile Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Glu Pro
50 55 60

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

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

Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 83

<211> 110

<212> PRT

<213> Región V

<400> 83

ES 2 771 925 T3

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 84

<211> 110

<212> PRT

5 <213> Región V

<400> 84

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Leu Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 85

<211> 110

<212> PRT

<213> Región V

<400> 85

10

ES 2 771 925 T3

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

5 <210> 86
<211> 110
<212> PRT
<213> Región V
<400> 86

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

10 <210> 87
<211> 112
<212> PRT
<213> Región V
<400> 87

ES 2 771 925 T3

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Leu Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 88

<211> 110

<212> PRT

<213> Región V

<400> 88

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 89

<211> 107

<212> PRT

<213> Región V

<400> 89

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Lys Asp
20 25 30

ES 2 771 925 T3

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 90

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Región V

<400> 90

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

Cys Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 91

<211> 108

<212> PRT

10 <213> Región V

<400> 91

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

ES 2 771 925 T3

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 92
<211> 130
<212> PRT
5 <213> Región V
<400> 92
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr
100 105 110

Lys Tyr Tyr Gly Met Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130
10 <210> 93
<211> 131
<212> PRT
<213> Región V

ES 2 771 925 T3

<400> 93

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Thr Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 94

<211> 130

<212> PRT

<213> Región V

<400> 94

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

5

ES 2 771 925 T3

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 95

<211> 130

<212> PRT

5 <213> Región V

<400> 95

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gln Met Ser Ile Ile Met Leu Arg Gly Val Phe Pro Pro
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

10 <210> 96

<211> 129

<212> PRT

<213> Región V

<400> 96

ES 2 771 925 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser His Glu Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Lys Arg Val Thr Met Ser Thr Leu Tyr Tyr Tyr Phe
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser
<210> 97
<211> 121
<212> PRT
<213> Región V
<400> 97

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Phe Cys Ala Arg Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Trp Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 98
<211> 131
<212> PRT

ES 2 771 925 T3

<213> Región V

<400> 98

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 99

<211> 127

<212> PRT

<213> Región V

<400> 99

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Val Arg Gly Gly Tyr Ser Gly Tyr Ala Gly Leu Tyr Ser His Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 100
<211> 131
<212> PRT
<213> Región V

5 <400> 100
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Phe Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

10 <210> 101
<211> 131
<212> PRT
<213> Región V
<400> 101

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr
100 105 110

ES 2 771 925 T3

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 102

<211> 130

<212> PRT

<213> Región V

<400> 102

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr
100 105 110

Lys Tyr Tyr Gly Leu Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 103

<211> 131

<212> PRT

<213> Región V

<400> 103

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr

ES 2 771 925 T3

20

25

30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Val Ser Gly Ser Ser Pro Tyr Ser Ile Ser Trp Tyr
100 105 110

Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 104

<211> 126

<212> PRT

5 <213> Región V

<400> 104

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ala Gly Gly Ile Ala Ala Ala Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 105

<211> 456

<212> PRT

<213> H1 del anticuerpo

ES 2 771 925 T3

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr
100 105 110

Lys Tyr Tyr Gly Met Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

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

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr

ES 2 771 925 T3

195	200	205
Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val		
210	215	220
Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro		
225	230	235 240
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
	245	250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
	260	265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val		
	275	280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
290	295	300
Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln		
305	310	315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly		
	325	330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro		
	340	345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
	355	360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
370	375	380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
385	390	395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
	405	410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
	420	425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
	435	440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	

<210> 106
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> H2 del anticuerpo
 <400> 106

ES 2 771 925 T3

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

ES 2 771 925 T3

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 210 215 220
 Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 225 230 235 240
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 245 250 255
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 275 280 285
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 290 295 300
 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 325 330 335
 Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 355 360 365
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 435 440 445
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 107

<211> 456

<212> PRT

<213> H3 del anticuerpo

<400> 107

ES 2 771 925 T3

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

ES 2 771 925 T3

Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 108

<211> 456

<212> PRT

5 <213> H4 del anticuerpo

<400> 108

ES 2 771 925 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
1				5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr	
			20					25					30			
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Asp	Gln	Met	Ser	Ile	Ile	Met	Leu	Arg	Gly	Val	Phe	Pro	Pro	
			100					105					110			
Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
		115					120					125				
Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	
	130					135					140					
Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	
145					150					155					160	
Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	
				165					170					175		
Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	
			180					185					190			
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	
		195					200					205				
Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	
	210					215					220					
Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
225					230					235					240	

ES 2 771 925 T3

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 109

<211> 455

<212> PRT

5 <213> H5 del anticuerpo

<400> 109

ES 2 771 925 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser His Glu Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Arg Lys Arg Val Thr Met Ser Thr Leu Tyr Tyr Tyr Phe
 100 105 110
 Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
 130 135 140
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 145 150 155 160
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 165 170 175
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln
 195 200 205
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 210 215 220
 Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 225 230 235 240
 Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

ES 2 771 925 T3

245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
290	295	300
Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 110		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> H6 del anticuerpo		
<400> 110		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg		

5

ES 2 771 925 T3

1	5	10	15
Ser Leu Arg	Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr		
	20	25	30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Phe Ile Arg Ser Arg Ala Tyr Gly Gly Thr Pro Glu Tyr Ala Ala			
	50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Thr Ile			
65	70	75	80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
	85	90	95
Phe Cys Ala Arg Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Trp Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
	130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys			
	210	215	220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255

ES 2 771 925 T3

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 111

<211> 457

<212> PRT

5 <213> H7 del anticuerpo

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

ES 2 771 925 T3

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

ES 2 771 925 T3

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 112

<211> 453

<212> PRT

5 <213> H8 del anticuerpo

<400> 112

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

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

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

ES 2 771 925 T3

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

ES 2 771 925 T3

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 113

<211> 457

<212> PRT

5 <213> H9 del anticuerpo

<400> 113

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

ES 2 771 925 T3

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

ES 2 771 925 T3

305						310						315					320
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys		
				325					330					335			
Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln		
			340					345					350				
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met		
		355					360					365					
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro		
	370					375					380						
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn		
385					390					395					400		
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu		
				405					410					415			
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val		
			420					425					430				
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln		
		435					440					445					
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
	450					455											
<210>	114																
<211>	457																
<212>	PRT																
<213>	H10 del anticuerpo																
<400>	114																
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly		
1				5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Gly	Asn	Ala		
			20					25					30				
Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35						40					45					
Gly	Arg	Ile	Lys	Ser	Lys	Thr	Asp	Gly	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Ala	Ala		
	50					55					60						
Pro	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr		

ES 2 771 925 T3

65		70		75		80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr						
		85		90		95
Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr						
		100		105		110
Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr						
		115		120		125
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro						
		130		135		140
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val						
		145		150		155
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala						
		165		170		175
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly						
		180		185		190
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly						
		195		200		205
Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys						
		210		215		220
Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys						
		225		230		235
Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys						
		245		250		255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val						
		260		265		270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr						
		275		280		285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu						
		290		295		300
Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His						
		305		310		315
						320

ES 2 771 925 T3

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 115

<211> 456

<212> PRT

5 <213> H11 del anticuerpo

<400> 115

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val
50 55 60

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

ES 2 771 925 T3

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr
 100 105 110
 Lys Tyr Tyr Gly Leu Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
 130 135 140
 Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 165 170 175
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr
 195 200 205
 Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 210 215 220
 Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300
 Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
 305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 325 330 335

ES 2 771 925 T3

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 116

<211> 457

<212> PRT

5 <213> H12 del anticuerpo

<400> 116

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

ES 2 771 925 T3

Ala	Arg	Glu	Gly	Val	Ser	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Ser	Ile	Ser	Trp	Tyr	100	105	110
Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	115	120	125
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	130	135	140
Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	145	150	155
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	165	170	175
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	180	185	190
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	195	200	205
Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	210	215	220
Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	225	230	235
Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	245	250	255
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	260	265	270
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	275	280	285
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	290	295	300
Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	305	310	315
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	325	330	335
Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	340	345	350

ES 2 771 925 T3

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 117

<211> 452

<212> PRT

5 <213> H13 del anticuerpo

<400> 117

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ala Gly Gly Ile Ala Ala Ala Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

ES 2 771 925 T3

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 130 135 140
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
 195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
 210 215 220
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 225 230 235 240
 Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300
 Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

ES 2 771 925 T3

355

360

365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 118

<211> 216

<212> PRT

5 <213> L1 del anticuerpo

<400> 118

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 119
<211> 216
<212> PRT
5 <213> Antibody L2
<400> 119
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Phe Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 120
<211> 214
<212> PRT
5 <213> Antibody L3
<400> 120
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

ES 2 771 925 T3

115

120

125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 121

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Antibody L4

<400> 121

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

Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Phe Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Val Tyr His
85 90 95

Leu Val Leu Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln

ES 2 771 925 T3

115 120 125
 Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
 130 135 140
 Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 165 170 175
 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190
 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
 195 200 205
 Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210
 <210> 122
 <211> 219
 <212> PRT
 5 <213> Antibody L5
 <400> 122
 Asp Ile Ile Leu Ala Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95
 Phe Pro Leu Pro Leu Thr 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

ES 2 771 925 T3

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> 216
 <212> PRT
 5 <213> Antibody L6
 <400> 123
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Thr Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu
 85 90 95
 Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110
 Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 124
<211> 219
<212> PRT
5 <213> Antibody L7
<400> 124

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

ES 2 771 925 T3

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> 125
 <211> 219
 <212> PRT
 5 <213> Antibody L8
 <400> 125
 Asp Ile Ile Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Glu Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95
 Phe Pro Leu Pro Leu Thr 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

ES 2 771 925 T3

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> 126
<211> 216
<212> PRT
5 <213> Antibody L9
<400> 126
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115

120

125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 127

<211> 216

<212> PRT

5 <213> Antibody L10

<400> 127

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Leu Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 128
<211> 216
<212> PRT
5 <213> Antibody L11
<400> 128
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115 120 125
 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 129
 <211> 216
 <212> PRT
 5 <213> Antibody L12
 <400> 129
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110
 Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115

120

125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 130

<211> 219

<212> PRT

5 <213> Antibody L13

<400> 130

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Leu Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Phe Pro Leu Pro Leu Thr 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

ES 2 771 925 T3

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> 131
<211> 216
<212> PRT
5 <213> Antibody L14
<400> 131
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

ES 2 771 925 T3

115

120

125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 132

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Antibody L15

<400> 132

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

ES 2 771 925 T3

115

120

125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 133

<211> 215

<212> PRT

5 <213> Antibody L16

<400> 133

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

Cys Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

ES 2 771 925 T3

115

120

125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 134

<211> 215

<212> PRT

5 <213> Antibody L17

<400> 134

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

ES 2 771 925 T3

115

120

125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 135

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Péptido señal n.º 1

<400> 135

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 136

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Péptido señal n.º 2

<400> 136

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

15

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso en

- 5 (a) un método para prevenir o reducir la aparición de cefalea por migraña en un paciente que lo necesita, o
(b) un método para tratar de forma profiláctica a un paciente para las migrañas

10 en el que el método comprende administrar al paciente el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo a una dosis de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 210 mg una vez al mes, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una CDRH1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 14, una CDRH2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 23, una CDRH3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 34, una CDRL1 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 44, una CDRL2 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 55 y una CDRL3 que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 65.

15 2. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 140 mg una vez al mes.

3. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis es de aproximadamente 70 mg una vez al mes.

20 4. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis es de aproximadamente 140 mg una vez al mes.

25 5. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo es para administrarse por inyección subcutánea.

30 6. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo es para administrarse al paciente con un autoinyector o una jeringa prellenada con el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo.

35 7. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el paciente tiene o está diagnosticado con migraña episódica.

8. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el paciente que tiene o está diagnosticado con migraña episódica tiene al menos cuatro, pero menos de quince días con cefalea por migraña al mes.

40 9. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el paciente tiene o está diagnosticado con migraña crónica.

45 10. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el paciente no ha recibido previamente tratamiento profiláctico para las cefaleas por migraña.

50 11. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el paciente no ha tenido éxito con o es intolerante a al menos otro tratamiento profiláctico para la cefalea por migraña.

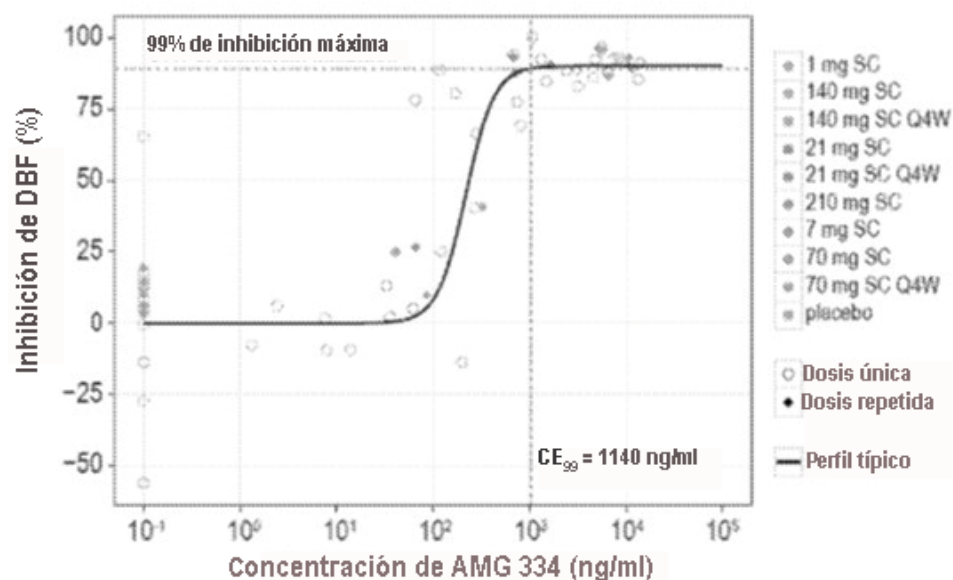
12. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el otro tratamiento profiláctico para la cefalea por migraña es un antiepiléptico, un antidepresivo tricíclico o un beta bloqueante.

55 13. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92 y una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 80.

60 14. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 105 y una cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123.

15. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP es un anticuerpo IgG1 monoclonal o IgG2 monoclonal.
- 5 16. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en una composición farmacéutica que comprende un tampón, un tensioactivo y un agente estabilizante.
- 10 17. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el tampón es un tampón acetato, el tensioactivo es polisorbato 20 o polisorbato 80 y el agente estabilizante es sacarosa.
- 15 18. El anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que el anticuerpo antirreceptor CGRP o fragmento de unión a antígeno del mismo es para suministrarse al paciente mediante una sola inyección subcutánea.

Relación de concentración de AMG 334 en suero e inhibición de DBF



Parámetro	Estimación de la media	IC del 95%
Inhibición máx. (%)	90,2	(90, 92)
CE ₅₀ (ng/ml)	218	(49, 387)
Coefficiente sigmoideo	2,94	(1,04, 4,82)

FIG. 1

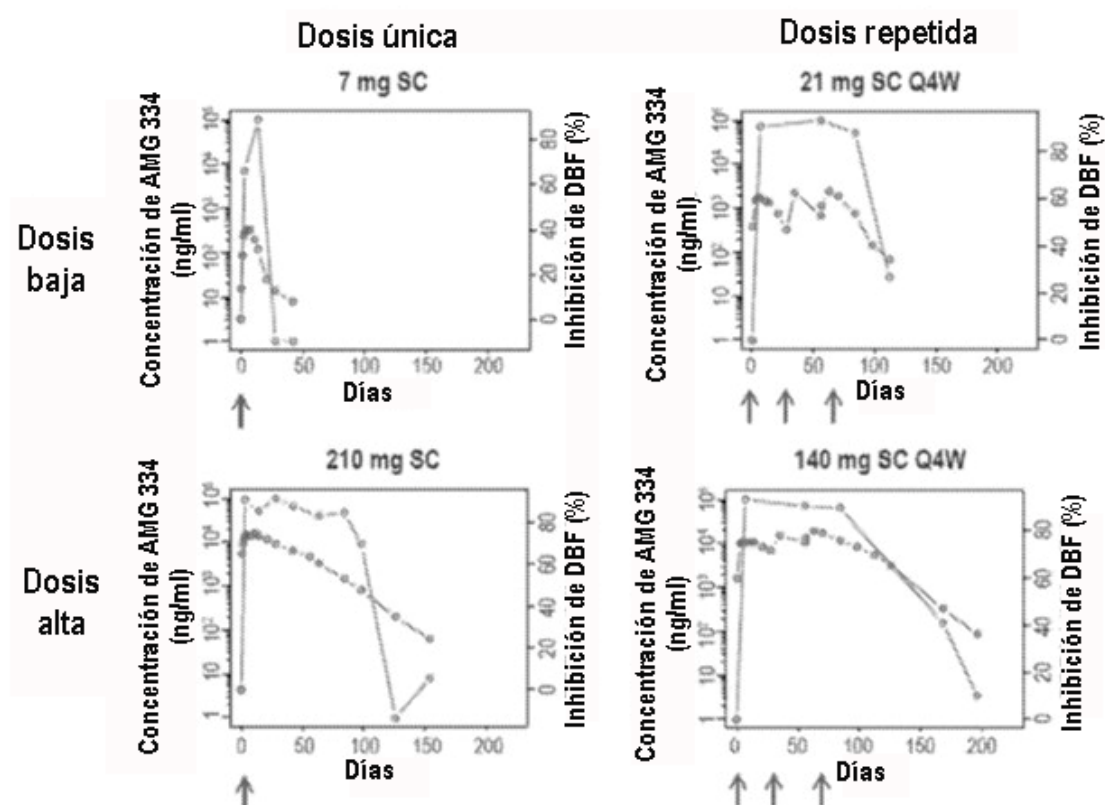


FIG. 2

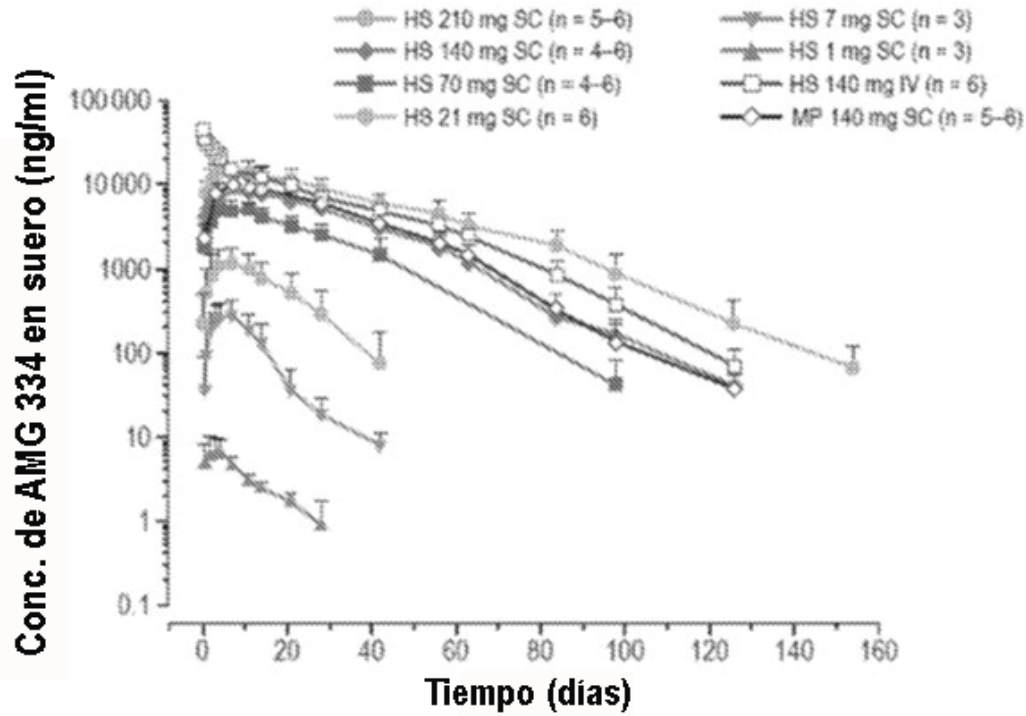


FIG. 3A

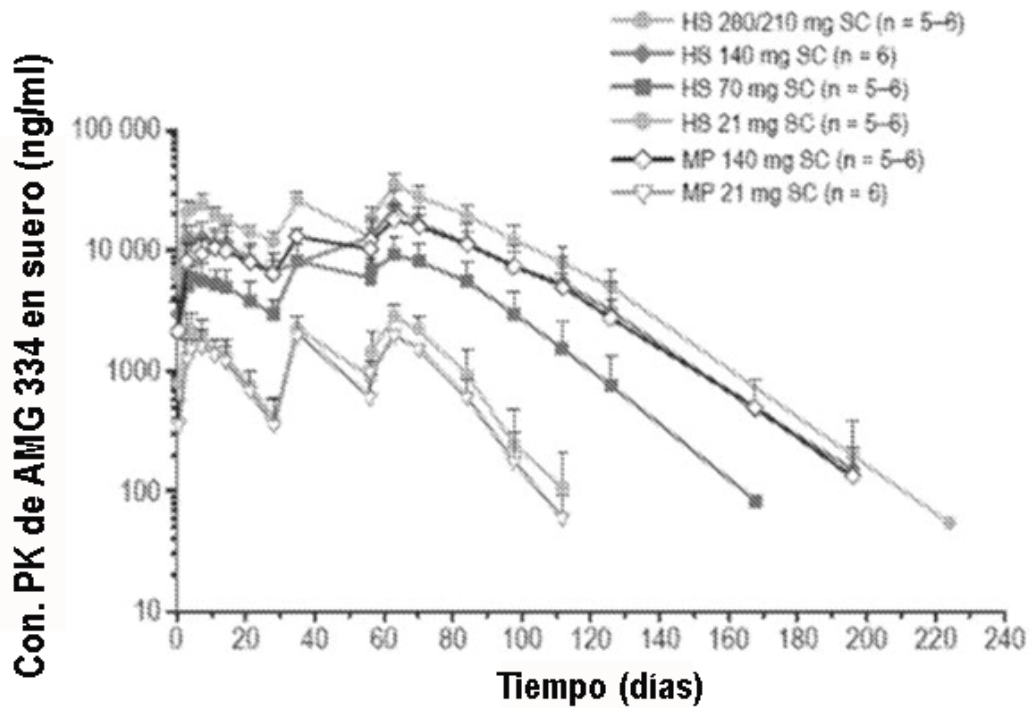


FIG. 3B

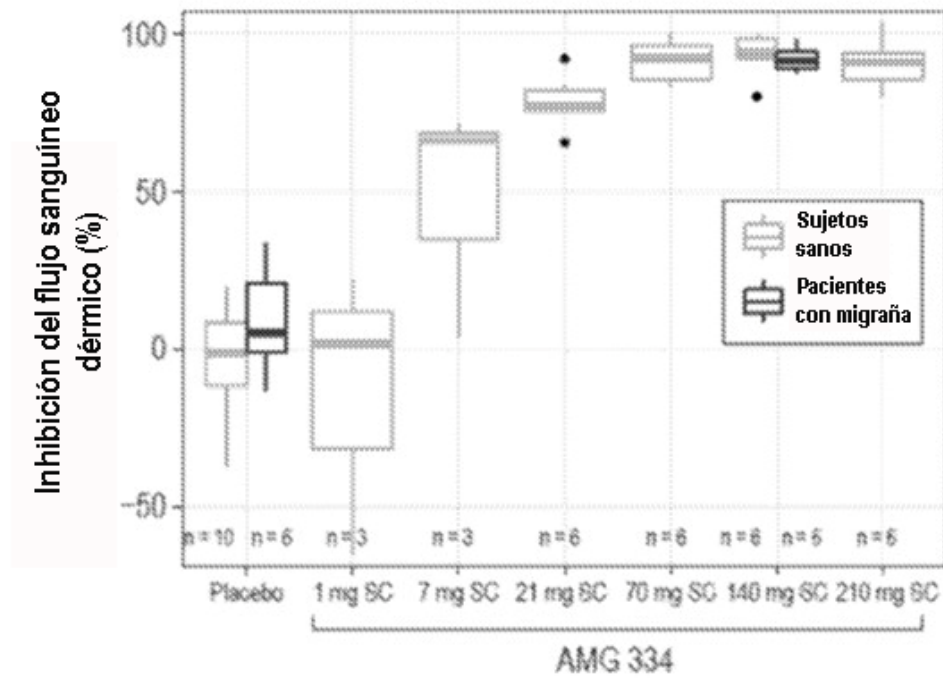


FIG. 4A

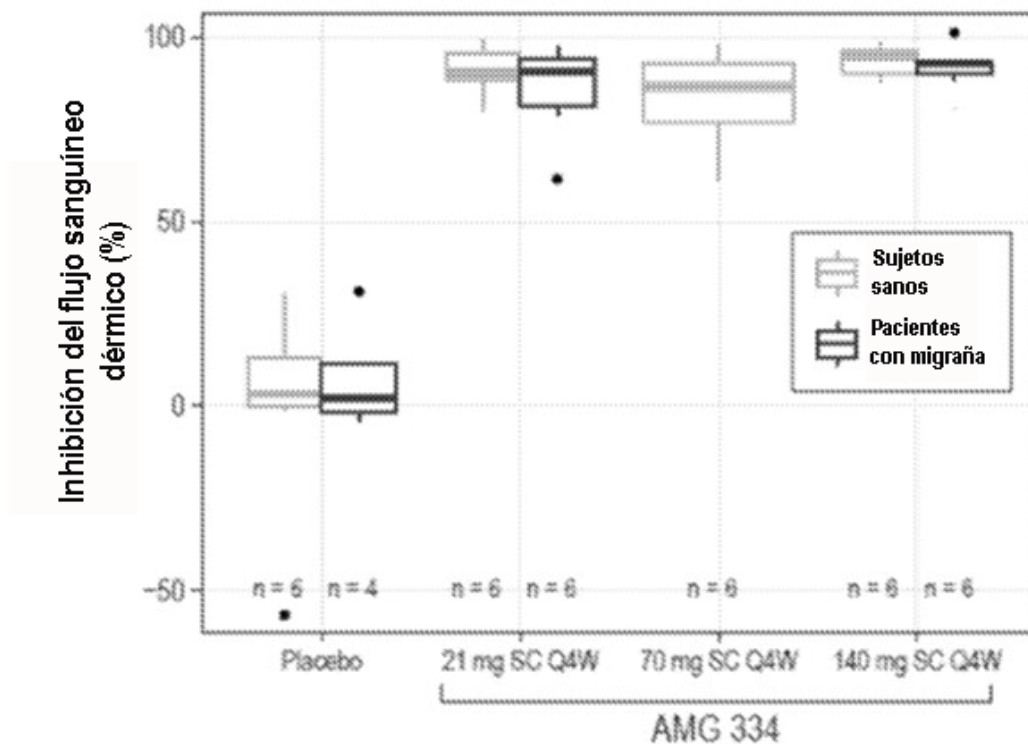


FIG. 4B

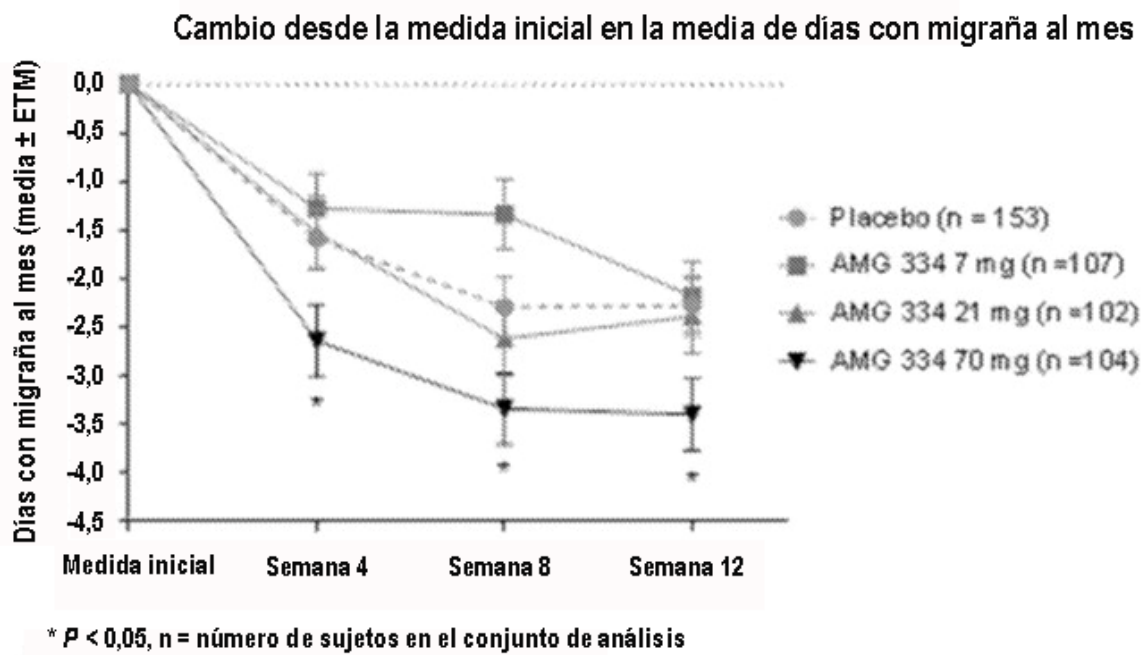


FIG. 5

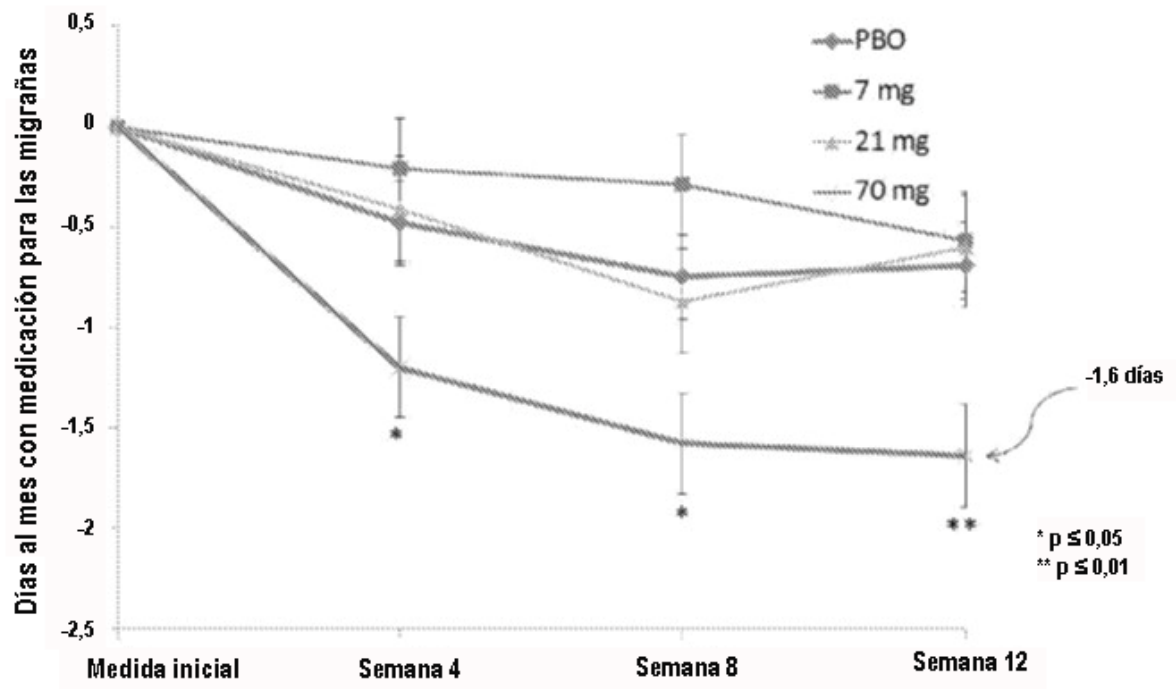


FIG. 6

Frecuencia de migrañas inicial

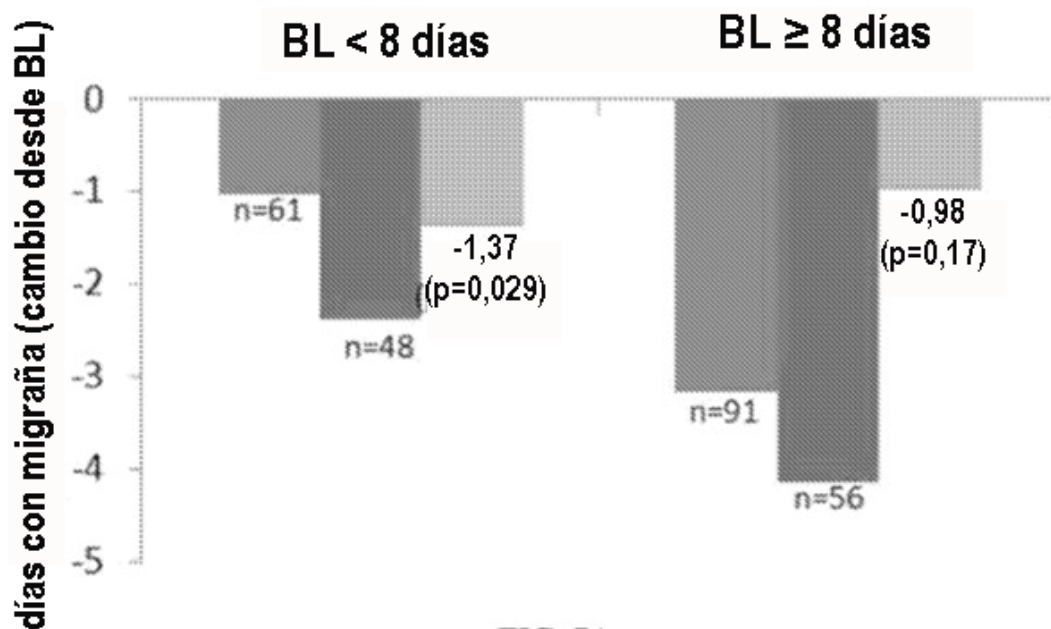


FIG. 7A

Historial de tratamiento previo

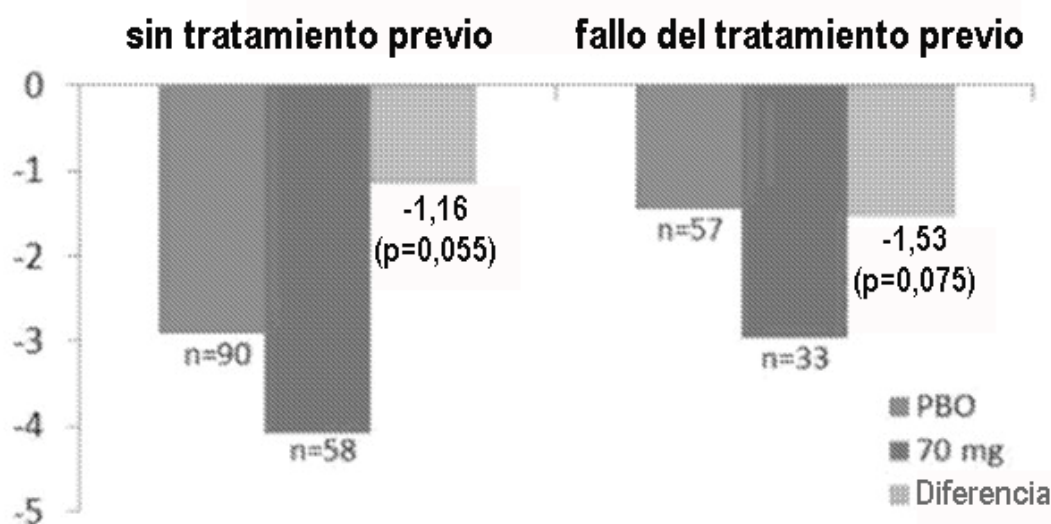


FIG. 7B

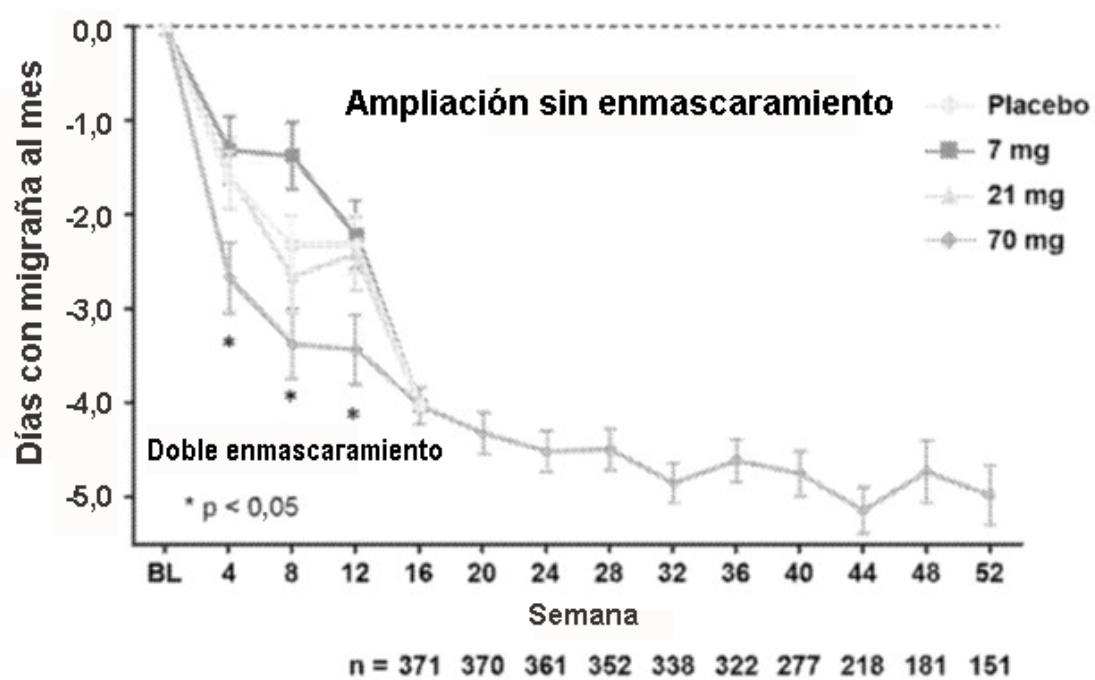


FIG. 8

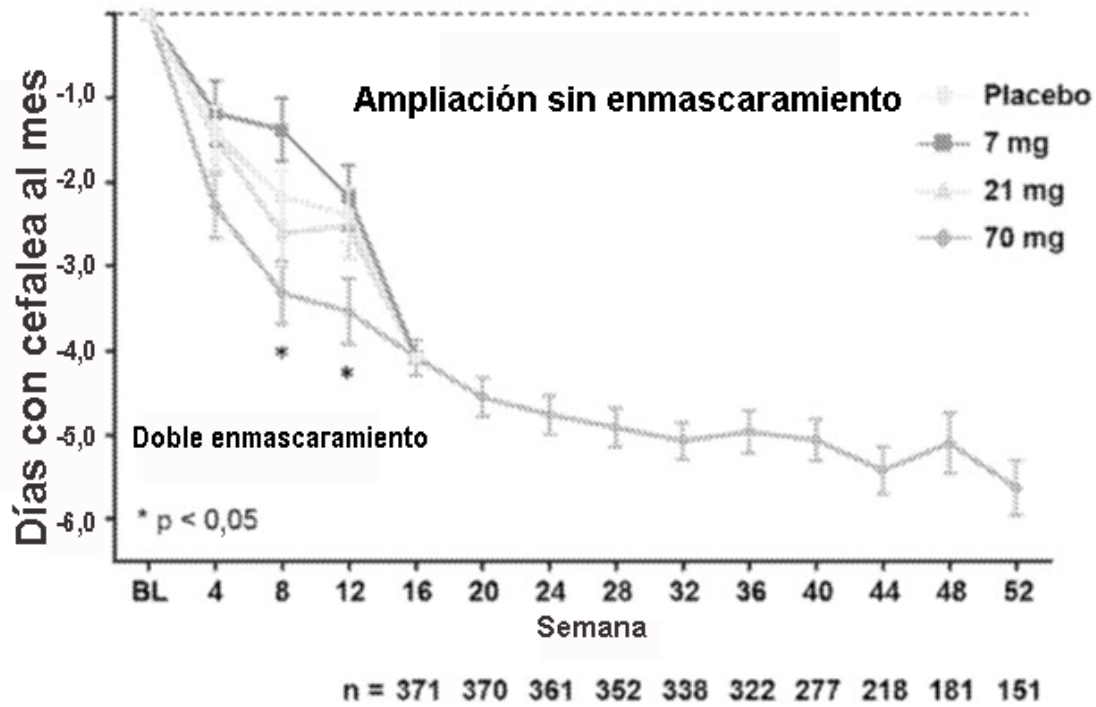


FIG. 9A

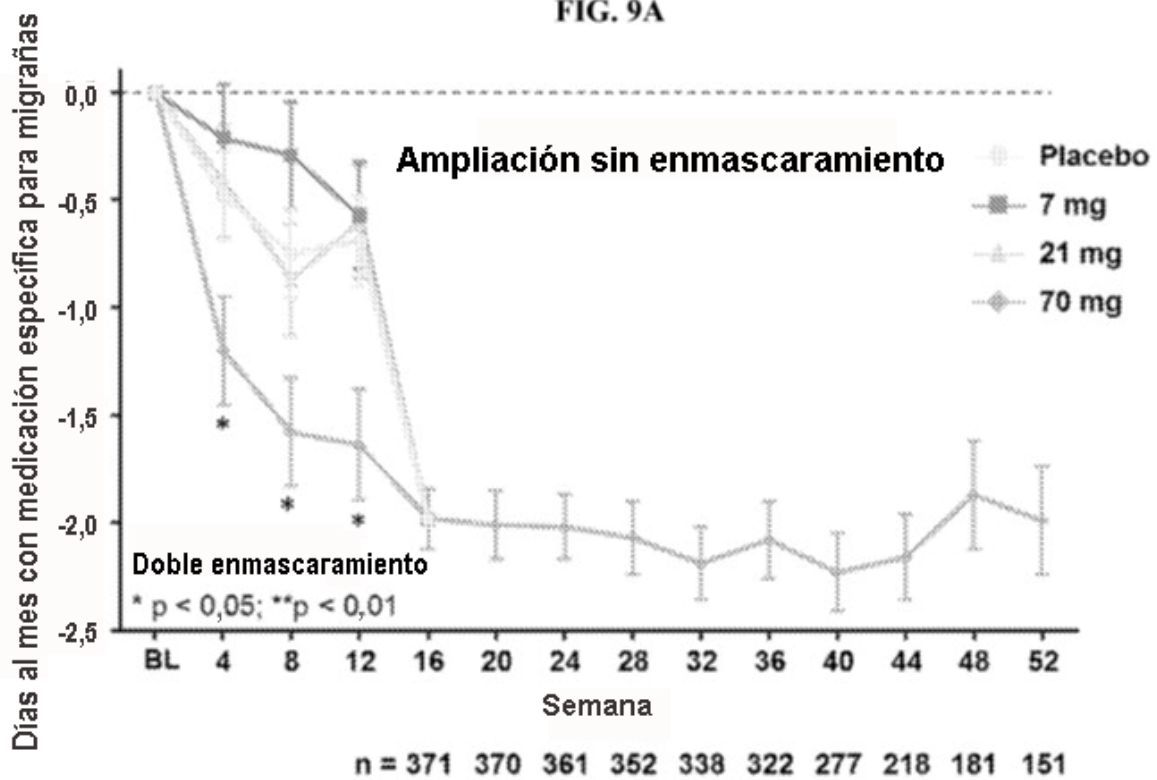


FIG. 9B