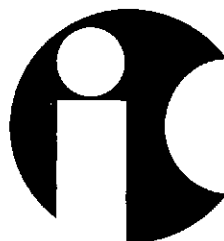




No. 11-051317- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 12:04:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

BT

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-51317

54. TÍTULO

ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA EL

RECEPTOR IL-4 HUMANO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

TARRYTOWN, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIADE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

Cur, ben
24-05-2011

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-051317- -00000-0000 Fecha: 2011-04-27 12:04:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Follos: 152	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de New York, Estados Unidos de América. Dirección: 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, Estados Unidos de América Domicilio: Tarrytown, New York, Estados Unidos de América		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Joel H. MARTIN 244 Church Road, Putnam Valley, New York 10579, Estados Unidos de América 2. Tammy T. HUANG 10 Green Hill Road, Golden Bridge, New York 10526, Estados Unidos de América 3. Jeanette L. FAIRHURST 23 Parkview Court, White Plains, New York 10603, Estados Unidos de América 4. Nicholas J. PAPADOPOULOS 59 Heritage Lane, Lagrangeville, New York 12540, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/062168</u> Fecha: <u>27 de octubre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/053751 A1</u> Fecha: <u>14 de mayo de 2010</u>			
6 Título (54) <u>ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA EL RECEPTOR IL-4</u> <u>HUMANO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07K 016/028</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>29 de octubre de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>12/260,307</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-35400**Fecha:** 15 de abril de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-35422**Fecha:** 15 de abril de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-35423**Fecha:** 15 de abril de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-38507**Fecha:** 25 de abril de 2011

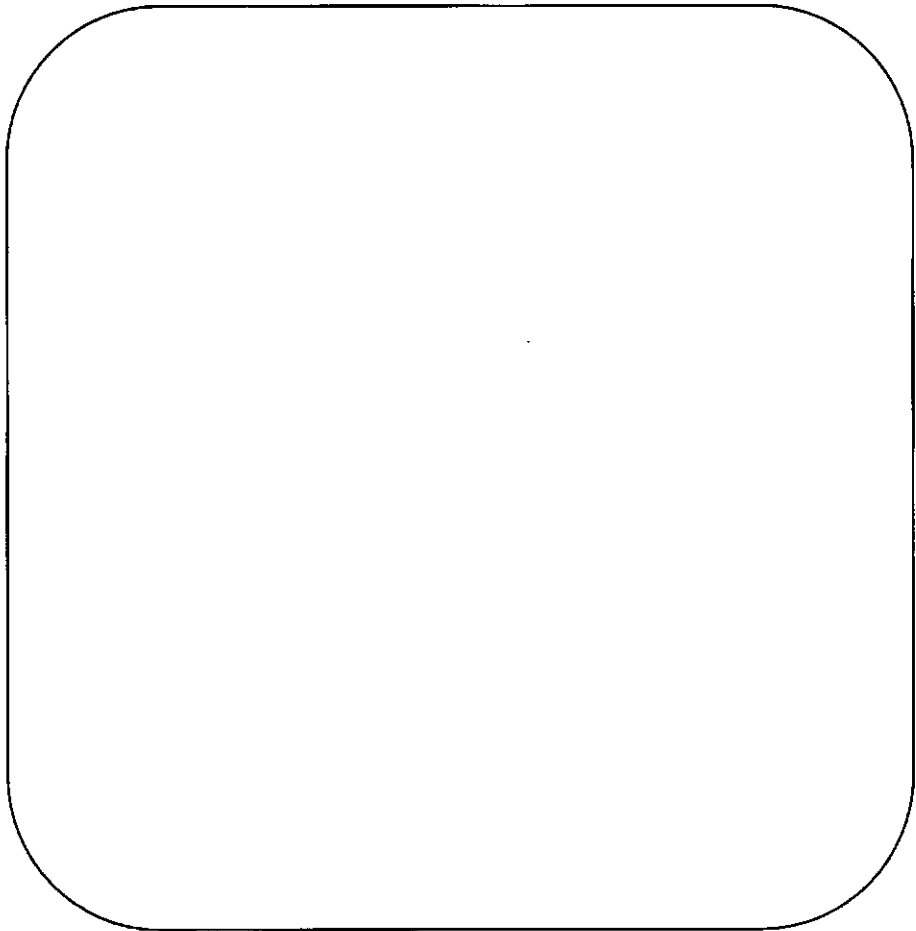
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$162.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia Sobez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/053751 A1

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Listado de Secuencias.**

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

343

S

76813
73335

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Gloria D'Amico**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **Queens**

Certified

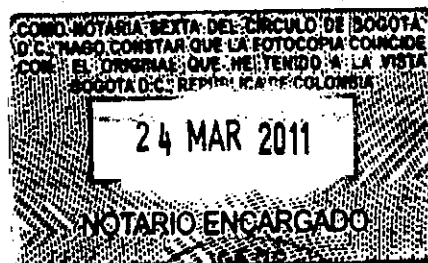
5. At New York, New York
6. the 18th day of December 2008
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10643439A
9. Seal/Stamp
10. Signature



04135595.RSL (REV. 2/8/98)

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, United States of America

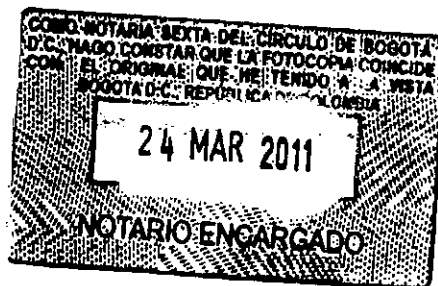
hereby ratify the patent app. #08138158 filed by Emilio Ferrero on December 30, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

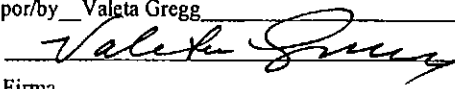
in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the



b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10 December 2008
en/in Tarrytown, New York, US
por/by Valetta Gregg

Firma Signature



I, GLORIA D'AMICO, Clerk of the County of Queens, and Clerk of the Supreme Court in and for said county, the same being a court of record having a seal, DO HEREBY CERTIFY THAT

Ying-Zi Yang
whose name is subscribed to the annexed original instrument has been commissioned and qualified as a NOTARY PUBLIC



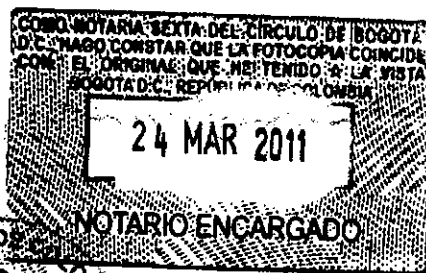
and has filed his autograph signature in this office and that he/she was at the time of taking such proof or acknowledgment or oath duly authorized by the laws of the State of New York to take the same; that he is well acquainted with the handwriting of such public officer or has compared the signature on the certificate of proof or acknowledgment or oath with the autograph signature filed in his office by such public officer, and he believes that the signature on the original instrument is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and my official seal this

day of

DEC 16 2008

Gloria D'Amico
County Clerk, Queens County



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de _____
de la compa a _____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de _____,
que la dirección de dicha compa a es _____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____
El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
of Valeta Gregg _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Assistant general Counsel, Vice President, Patents _____
of the company
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
a company currently existing and organized under the laws
of New York, US
_____ ,
that the address is
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590,
United States of America
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.
Given and signed in Tarrytown, New York, US _____
On 10 December 2008 _____

El Notario Público
(Firma-sello)

The Notary Public
(Signature-seal)

YING-ZI YANG
Notary Public - State of New York
No. 01YA6136005
Qualified in Queens County
My Comm. Expires Oct. 31, 2009

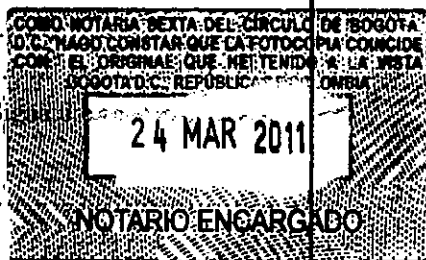
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at 6. the
- by
- No.
- Seal/stamp

10. Signed by



W

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.03/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América, **por el presente ratifica la solicitud de patente #08138158 presentada por el Dr. Emilio Ferrero el 30 de diciembre de 2008** y adicionalmente otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Luz Clemencia de Páez tpa. 23555 y Daniel Páez, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 10 de diciembre de 2008 en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América por Valeta Gregg.

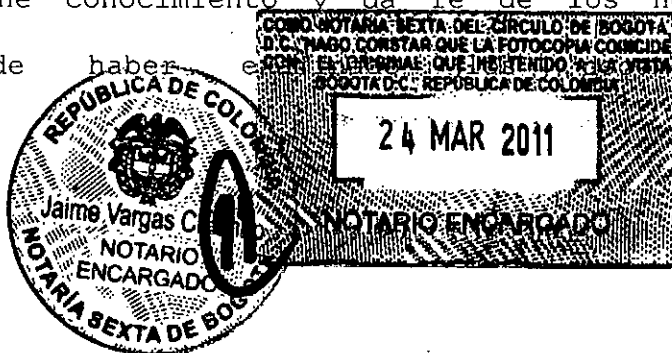
Firma Firma Ilegible

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario certifica: Que la firma que antecede de Valeta Gregg es auténtica, que el signatario desempeña actualmente en cargo de Asesor Legal Asistente, Vicepresidente, Patentes, de la compañía REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Nueva York, Estados Unidos de América, que la dirección de dicha compañía es 777 Old Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

El Notario Público tiene conocimiento y da fe de los hechos anteriores después de haber e correspondientes.



11
Dado y firmado en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América
el 10 de diciembre de 2008.

Firma Ilegible

El Notario Público

YING-ZI YANG
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01YA6136005
Calificado en el Condado de Queens
Mí Comisión Vence Oct. 31 de 2009

(Anexo)

Estado de Nueva York,)
Condado de Queens) Declaración Juramentada

No. 160492

Forma 1

Yo, GLORIA D'AMICO, Secretaria del Condado de Queens y
Secretario de la Corte Suprema en y para dicho condado, el cual es
un tribunal de registro que tiene por ley un sello, POR EL
PRESENTE CERTIFICO QUE

Ying-Zi Yang

cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento original ha sido
comisionado y calificado como NOTARIO PÚBLICO
y ha presentado su firma autógrafa en esta oficina y que al momento
de tomar dicha prueba o reconocimiento o juramento él/ella estaba
debidamente autorizado por las leyes del Estado de Nueva York para
tomar los mismos; que él está bien familiarizado con la escritura
de dicho funcionario público o ha comparado la firma que aparece en
el certificado de prueba o reconocimiento o juramento con la firma
autógrafa presentada ante su oficina por dicho funcionario público
y él considera que la firma en el documento original es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y colocado mí sello oficial al
presente hoy

DIC 16 DE 2008



Diego F. Vargas Z.
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Condado de Queens

V2

Apostilla

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
Este documento público
2. ha sido firmado por **Gloria D'Amico**
3. actuando en calidad de **Secretario de Condado**
4. lleva el sello/estampilla del condado de **Queens**

Certificado:

5. en Nueva York, Nueva York
6. el 18 de diciembre de 2008
7. por el Suplente Especial del Secretario de Estado, Estado de Nueva York
8. **No. NYC-10643439A**
9. Sello/estampilla:
10. Firma:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA YORK

Firma ilegible
James Bizzarri

Suplente Especial del Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\ID-145620\WCL002H\COLO 16813-841-001-9

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

882685

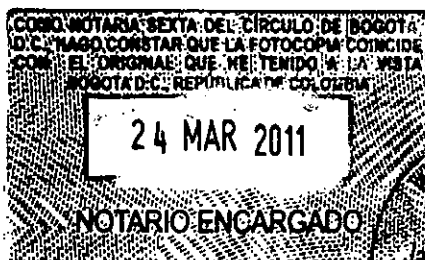
Diego Vargas Z.
COLOMBIA
DOCUMENTOS
ASFUNCIONES

Diego F. Vargas Z.
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS -- INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 MAR -3 A 11:10

Diego
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el : 10/12/2008

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

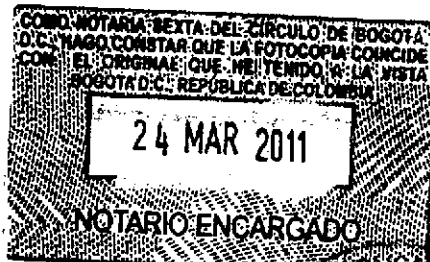
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

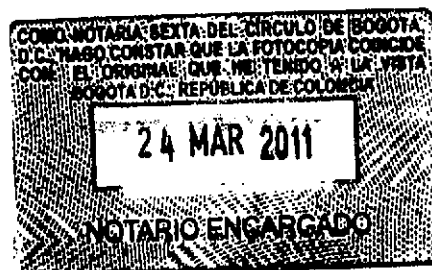
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **21 OCT 2009**
 Ante Mi MARIA FERNANDA CASAS COLL,
 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTA D.C.
 Compareció (eron) *Emilio Ferrero*
Williamson
Luz Clemencia Suarez de
paez
 Quien (en) exhibi (eron) la(s) C.C.
 CC + 438019 TP 31 929
 CC + 35456344 TP 28 555
 Y declaro (aron) que la(u) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es (son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez de paez



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 May 2010 (14.05.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/053751 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/062168

(22) International Filing Date:
27 October 2009 (27.10.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
12/260,307 29 October 2008 (29.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): RE-
GENERON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US];
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARTIN, Joel, H.
[US/US]; 244 Church Road, Putnam Valley, NY 10579
(US). HUANG, Tammy, T. [US/US]; 10 Green Hill
Road, Golden Bridge, NY 10526 (US). FAIRHURST,
Jeanette, L. [US/US]; 23 Parkview Court, White Plains,
NY 10603 (US). PAPADOPOULOS, Nicholas, J. [US/
US]; 59 Heritage Lane, Lagrangeville, NY 12540 (US).

(74) Agent: COTTINGHAM, Frank; Regeneron Pharmaceu-
ticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY
10591 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN IL-4 RECEPTOR

(57) Abstract: An isolated human antibody or antibody fragment thereof which binds to human interleukin-4 receptor alpha (hIL-4Rα) with high affinity (K_D), capable of blocking hIL-4 and hIL-13 activity.

179



WO 2010/053751 A1

HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN IL-4 RECEPTOR

BACKGROUND

[0001] Interleukin-4 (IL-4, also known as B cell stimulating factor or BSF-1) was originally characterized by its ability to stimulate the proliferation of B cells in response to low concentrations of antibodies directed to surface immunoglobulin. IL-4 has been shown to possess a broad spectrum of biological activities, including growth stimulation of T cells, mast cells, granulocytes, megakaryocytes and erythrocytes. IL-4 induces the expression of class II major histocompatibility complex molecules in resting B cells, and enhances the secretion of IgE and IgG1 isotypes by stimulated B cells.

[0002] The biological activities of IL-4 are mediated by specific cell surface receptors for IL-4. Human IL-4 receptor alpha (hIL-4R) (SEQ ID NO:274) is described in, for example, U.S. Patent No. 5,599,905, 5,767,065, and 5,840,869. Antibodies to hIL-4R are described in U.S. Patent No. 5,717,072 and 7,186,809.

[0003] Methods to produce antibodies useful as human therapeutics include generating chimeric antibodies and humanized antibodies (see, for example, US 6,949,245). See, for example, WO 94/02602 and US 6,596,541, describing methods of generating nonhuman transgenic mice capable of producing human antibodies.

[0004] Methods for using antibodies to hIL-4R are described in U.S. Patent Nos. 5,714,146; 5,985,280; and 6,716,587.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In a first aspect, the invention provides human antibodies, preferably recombinant human antibodies, that specifically bind human interleukin-4 receptor (hIL-4R). The human antibodies are characterized by binding to hIL-4R with high affinity and by the ability to neutralize hIL-4 activity. In specific embodiments, the human antibodies are capable of blocking hIL-13/hIL-13R1 complex binding to hIL-4R, and thus inhibit signaling by hIL-13. The antibodies can be full-length (for example, an IgG1 or IgG4 antibody) or may comprise only an antigen-binding portion (for example, a Fab, F(ab')₂ or scFv fragment), and may be modified to effect functionality, e.g., to eliminate residual effector functions (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

[0006] In a general embodiment, the invention provides an antibody or antigen-binding fragment thereof, that specifically binds hIL-4R (SEQ ID NO:274) with a K_D of about 300 pM or less, as measured by surface plasmon resonance in a monomeric or dimeric assay. In a more specific embodiment, the antibody or antigen-binding portion thereof exhibits a K_D of about 200 pM or less, about 150 or less, about 100 pM or less, or about 50 pM. In various embodiments, the antibody or antigen-binding fragment blocks hIL-4 activity with an IC₅₀ of about 100 pM or less, as measured by luciferase bioassay. In more specific embodiments, the antibody or antigen-binding fragment exhibits an IC₅₀ of about 50 pM or less, about 30 pM or less, or about

25 pM or less, as measured by STAT6 luciferase bioassay. In various embodiments, the antibody or antigen-binding fragment blocks hIL-13 activity with an IC_{50} of about 100 pM or less, about 90 pM or less, about 50 pM or less, or about 20 pM or less, as measured by STAT6 luciferase bioassay.

[0007] In a second aspect, the antibody of the invention comprises a heavy chain variable region (HCVR) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 and 262, or a substantially similar sequence thereof.

[0008] In a third aspect, the antibody of the invention comprises a light chain variable region (LCVR) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 and 264, or a substantially similar sequence thereof.

[0009] In one embodiment, the antibody or antibody fragment of the invention comprises HCVR and LCVR sequence pairs (HCVR/LCVR) selected from the group consisting of SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 and 262/264. In a preferred embodiment, the antibody or antibody fragment comprises HCVR/LCVR sequence pairs SEQ ID NO: 162/164, 210/212 or 18/20; exemplary antibodies having these HCVR/LCVR sequence pairs include the antibodies designated H4H098P (SEQ ID NOs: 162/164), H4H083P (SEQ ID NOs: 210/212), and H4H095P (SEQ ID NOs: 18/20).

[0010] In a fourth aspect, the invention provides nucleic acid molecules encoding an HCVR, wherein the nucleic acid molecule is a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257 and 261, or a substantially identical sequence having at least 95% homology thereof.

[0011] In a fifth aspect, the invention provides nucleic acid molecules encoding a LCVR, wherein the nucleic acid molecule is a sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259 and 263, or a substantially identical sequence having at least 95% homology thereof.

[0012] In one embodiment, the antibody of the invention comprises a HCVR and LCVR encoded by a nucleotide sequence pairs selected from the group consisting of SEQ ID NO: 1/9, 17/19, 21/22, 25/33, 41/43, 45/47, 49/57, 65/67, 69/71, 73/81, 89/91, 93/95, 97/105, 113/115, 117/119, 121/129, 137/139, 141/143, 145/153, 161/163, 165/167, 169/177, 185/187, 189/191, 193/201, 209/211, 213/215, 217/225, 233/235, 237/239, 241/249, 257/259 and 261/263. In a preferred embodiment, the antibody or antibody fragment comprise HCVR/LCVR sequences encoded by nucleic acid sequences selected from SEQ ID NO: 161/163, 209/211 and 17/19. In an even more preferred embodiment, the antibody or antibody fragment comprises HCVR/LCVR

encoded by nucleic acid sequences SEQ ID NO:161/163.

[0013] In a sixth aspect, the invention provides an antibody or antigen-binding fragment comprising a HCDR3 and a LCDR3, wherein the HCDR3 domain is selected from the group consisting of SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 and 248; and the LCDR3 domain selected from the group consisting of SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 and 256. In a preferred embodiment, the HCDR3/LCDR3 sequences are SEQ ID NO:152/160, 8/16 or 200/208. In an even more preferred embodiment, the HCDR3 and LCDR3 sequences are SEQ ID NO:152 and 160.

[0014] In a further embodiment, the antibody or antibody fragment further comprises a HCDR1 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220 and 244, or a substantially similar sequence thereof; a HCDR2 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222 and 246, or a substantially similar sequence thereof; a HCDR3 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 and 248, or a substantially similar sequence thereof; a LCDR1 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228 and 252, or a substantially similar sequence thereof; a LCDR2 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230 and 252, or a substantially similar sequence thereof; and a LCDR3 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 and 256 or a substantially similar sequences thereof. In a preferred embodiment, the antibody or antigen-binding fragment comprise HCDR sequences SEQ ID NO:148, 150 and 152 and LCDR sequences SEQ ID NO:156, 158 and 160; HCDR sequences SEQ ID NO:4, 6 and 8 and LCDR sequences SEQ ID NO:12, 14 and 16; and HCDR sequences SEQ ID NO:196, 198 and 200 and LCDR sequences SEQ ID NO:204, 206 and 208.

[0015] According to certain embodiments, the present invention provides anti-hIL-4R antibodies, or antigen-binding fragments thereof, having HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 sequences selected from the group consisting of: SEQ ID NOs: 148/150/152/156/158/160; 4/6/8/12/14/16; and 196/198/200/204/206/208. Exemplary antibodies having these HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 sequences include the antibodies designated H4H098P (SEQ ID NOs:148/150/152/156/158/160), H4H083P (SEQ ID NOs:196/198/200/204/206/208), and H4H095P (SEQ ID NOs:4/6/8/12/14/16).

[0016] In a seventh aspect, the invention features a human antibody or antibody fragment comprising a HCDR3 and LCDR3, wherein the HCDR3 is encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 and 247, or a substantially identical sequence having at least 95% homology thereof; and the LCDR3 is encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 and 255, or a substantially identical sequence having at least 95% homology thereof.

[0017] In a further embodiment, the invention features a human antibody or antibody fragment

(B)

WO 2010/053751

PCT/US2009/062168

comprising a HCDR1 domain encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219 and 243, or a substantially identical sequence having at least 95% homology thereof; a HCDR2 domain encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221 and 245, or a substantially identical sequence having at least 95% homology thereof; a HCDR3 domain encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 and 247, or a substantially similar sequence having at least 95% homology thereof; a LCDR1 domain encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227 and 251, or a substantially similar sequence having at least 95% homology thereof; a LCDR2 domain encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229 and 253, or a substantially similar sequence having at least 95% homology thereof; and LCDR3 domain encoded by a nucleotide sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 and 255, or a substantially similar sequence having at least 95% homology thereof. In a preferred embodiment, the antibody or antigen-binding fragment comprise HCDR and LCDR sequences encoded by nucleotide sequences SEQ ID NO:147, 149, 151, 155, 157 and 159; 195, 197, 199, 203, 205 and 207; and 3, 5, 7, 11, 13 and 15.

[0018] In a specific embodiment, the anti-hIL-4R antibody or antigen-binding fragment of the invention comprises HCVR comprising the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:162 and LCVR comprising the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:164, and is characterized by a K_D of about 100 pM or less (monomeric substrate) or 70 pM or less (dimeric substrate); a K_D of about 160 pM or less (monomeric substrate) or 40 pM or less (dimeric substrate) at 25°C and 37°C, respectively; and an IC_{50} of about 10 pM or less (25 pM dimer substrate) or about 100 pM or less (200 pM monomer substrate), which is capable of blocking both hIL-4 and hIL-13 activity with an IC_{50} of about 30 pM or less (as measured by bioassay) and cross-reacts with monkey IL-4R.

[0019] In a specific embodiment, the anti-hIL-4R antibody or antigen-binding fragment of the invention comprises HCVR comprising the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:18 and LCVR comprising the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:20, and is characterized by a K_D of about 450 pM or less (monomeric or dimeric substrate); and an IC_{50} of about 40 pM or less (25 pM dimer substrate) or about 100 pM or less (200 pM monomer substrate), which is capable of blocking both hIL-4 and hIL-13 activity with an IC_{50} of about 100 pM or less (as measured by bioassay).

[0020] In a specific embodiment, the anti-hIL-4R antibody or antigen-binding fragment of the invention comprises HCVR comprising the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:210 and LCVR comprising the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:212, and is characterized by a K_D of about 50 pM or less (monomeric substrate) or 30 pM or less (dimeric substrate); a K_D of

19

about 200 pM or less (monomeric substrate) or 40 pM or less (dimeric substrate) at 25°C and 37°C, respectively; and an IC₅₀ of about 10 pM or less (25 pM dimer substrate) or about 90 pM or less (200 pM monomer substrate), which is capable of blocking both hIL-4 and hIL-13 activity with an IC₅₀ of about 25 pM or less (as measured by bioassay) and does not cross-reacts with monkey IL-4R.

[0021] In a eighth aspect, the invention features an antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds hIL-4R, comprising three heavy chain and three light chain complementarity determining regions (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), wherein the HCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEQ ID NO:265), wherein X¹ = Gly; X² = Phe; X³ = Thr ; X⁴ = Phe; X⁵ = Asp or Arg; X⁶ =Asp or Ser; X⁷ = Tyr; and X⁸ = Ala or Gly; the HCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEQ ID NO:266), wherein X¹ = Ile or Leu, X² = Ser, X³ = Gly, Tyr or Arg, X⁴= Ser, Asp or Thr, X⁵ = Gly or Ser, X⁶ = Gly, Ser or Val, X⁷ = Ser or Asn, and X⁸ = Thr, Lys or Ile; the HCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ - X¹⁰ - X¹¹ - X¹² - X¹³ - X¹⁴ - X¹⁵ - X¹⁶ - X¹⁷ - X¹⁸ (SEQ ID NO:267) wherein X¹ = Ala, X² = Lys, X³ = Asp, Glu or Trp, X⁴ = Gly or Arg, X⁵ = Leu, Thr or Arg, X⁶ = Gly, Arg or Ser, X⁷ = Ile or Gly, X⁸ = Thr, Phe or Tyr, X⁹ = Ile, Asp or Phe, X¹⁰ = Arg, Tyr or Asp, X¹¹ = Pro, Tyr or absent, X¹² = Arg or absent, X¹³ = Tyr or absent, X¹⁴ = Tyr or absent, X¹⁵ = Gly or absent, X¹⁶ = Leu or absent, X¹⁷ = Asp or absent, and X¹⁸ = Val or absent; the LCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ - X¹⁰ - X¹¹ (SEQ ID NO:268) wherein X¹ = Gln, X² = Asp, Ser or Val, X³ = Ile or Leu, X⁴ = Ser, Leu or Asn, X⁵ = Asn, Tyr or Ile, X⁶ = Trp, Ser or Tyr; X⁷ = Ile or absent; X⁸ = Gly or absent; X⁹ = Tyr or absent; X¹⁰ = Asn or absent; and X¹¹ = Tyr or absent; the LCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ (SEQ ID NO:269) wherein X¹ = Leu, Ala or Val, X² = Ala or Gly, and X³ = Ser; and the LCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ (SEQ ID NO:270) wherein X¹ = Gln or Met, X² = Gln, X³ = Ala or Tyr, X⁴ = Leu or Asn, X⁵ = Gln or Ser, X⁶ = Thr, Phe or His, X⁷ = Pro, X⁸ = Tyr, Ile or Trp, and X⁹ = Thr.

[0022] In a more specific embodiment, the HCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEQ ID NO:265), wherein X¹ = Gly; X² = Phe; X³ = Thr ; X⁴ = Phe; X⁵ = Arg; X⁶ =Asp or Ser; X⁷ = Tyr; and X⁸ = Ala or Gly; the HCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEQ ID NO:266), wherein X¹ = Ile, X² = Ser, X³ = Gly or Tyr, X⁴= Ser or Thr, X⁵ = Gly, X⁶ = Gly or Ser, X⁷ = Asn, and X⁸ = Thr or Lys; the HCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ - X¹⁰ - X¹¹ - X¹² - X¹³ - X¹⁴ - X¹⁵ - X¹⁶ - X¹⁷ - X¹⁸ (SEQ ID NO:267) wherein X¹ = Ala, X² = Lys, X³ = Asp or Glu, X⁴ = Gly or Arg, X⁵ = Leu or Arg, X⁶ = Gly or Ser, X⁷ = Ile or Gly, X⁸ = Thr or Phe, X⁹ = Ile or Asp, X¹⁰ = Arg or Tyr, X¹¹ = Pro or absent, X¹² = Arg or absent, X¹³ = Tyr or absent, X¹⁴ = Tyr or absent, X¹⁵ = Gly or absent, X¹⁶ = Leu or absent, X¹⁷

WO 2010/053751

PCT/US2009/062168

= Asp or absent, and X^{18} = Val or absent; the LCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO:268) wherein X^1 = Gln, X^2 = Ser or Val, X^3 = Ile or Leu, X^4 = Leu or Asn, X^5 = Asn or Tyr, X^6 = Ser or Tyr, X^7 = Ile or absent; X^8 = Gly or absent; X^9 = Tyr or absent; X^{10} = Asn or absent; and X^{11} = Tyr or absent; the LCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO:269) wherein X^1 = Leu or Ala, X^2 = Ala or Gly, and X^3 = Ser; and the LCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO:270) wherein X^1 = Gln or Met, X^2 = Gln, X^3 = Ala or Tyr, X^4 = Leu or Asn, X^5 = Gln or Ser, X^6 = Thr or His, X^7 = Pro, X^8 = Tyr or Trp, and X^9 = Thr.

[0023] In another more specific embodiment, the HCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:265), wherein X^1 = Gly; X^2 = Phe; X^3 = Thr; X^4 = Phe; X^5 = Asp or Arg; X^6 = Asp; X^7 = Tyr; and X^8 = Ala; the HCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:266), wherein X^1 = Ile or Leu, X^2 = Ser, X^3 = Gly or Arg, X^4 = Ser or Thr, X^5 = Gly or Ser, X^6 = Gly or Val, X^7 = Ser or Asn, and X^8 = Thr or Ile; the HCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO:267) wherein X^1 = Ala, X^2 = Lys, X^3 = Asp or Trp, X^4 = Gly or Arg, X^5 = Leu or Thr, X^6 = Arg or Ser, X^7 = Ile or Gly, X^8 = Thr or Tyr, X^9 = Ile or Phe, X^{10} = Arg or Asp, X^{11} = Pro, Tyr or absent, X^{12} = Arg or absent, X^{13} = Tyr or absent, X^{14} = Tyr or absent, X^{15} = Gly or absent, X^{16} = Leu or absent, X^{17} = Asp or absent, and X^{18} = Val or absent; the LCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO:268) wherein X^1 = Gln, X^2 = Asp or Ser, X^3 = Ile or Leu, X^4 = Ser or Leu, X^5 = Tyr or Ile, X^6 = Trp or Ser, X^7 = Ile or absent; X^8 = Gly or absent; X^9 = Tyr or absent; X^{10} = Asn or absent; and X^{11} = Tyr or absent; the LCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO:269) wherein X^1 = Leu or Val, X^2 = Ala or Gly, and X^3 = Ser; and the LCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO:270) wherein X^1 = Gln or Met, X^2 = Gln, X^3 = Ala, X^4 = Leu or Asn, X^5 = Gln or Ser, X^6 = Thr or Phe, X^7 = Pro, X^8 = Tyr or Ile, and X^9 = Thr.

[0024] In a ninth aspect, the invention provides an antibody or antigen-binding fragment comprising HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 sequences from a HCVR and LCVR pair, wherein the HCVR/LCVR sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NO:162/164, 210/212 and 18/20. In a more specific embodiment, heavy and light chain CDR sequences are those contained in HCVR SEQ ID NO:162 and LCVR SEQ ID NO:164. In another more specific embodiment, heavy and light chain CDR sequences are those contained in HCVR SEQ ID NO:18 and LCVR SEQ ID NO:20. In yet another specific embodiment, heavy and light chain CDR sequences are those contained in HCVR SEQ ID NO:210 and LCVR SEQ ID NO:212.

[0025] The invention encompasses anti-hIL-4R antibodies having a modified glycosylation pattern. In some applications, modification to remove undesirable glycosylation sites may be

useful, or an antibody lacking a fucose moiety present on the oligosaccharide chain, for example, to increase antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) function (see Shield et al. (2002) JBC 277:26733). In other applications, modification of a galactosylation can be made in order to modify complement dependent cytotoxicity (CDC).

[0026] In a tenth aspect, the invention provides recombinant expression vectors carrying the nucleic acid molecules of the invention, and host cells into which such vectors have been included, as are methods of making the antibodies or antigen-binding fragments of the invention obtained by culturing the host cells of the invention. The host cell may be a prokaryotic or eukaryotic cell, preferably the host cell is an *E. coli* cell or a mammalian cell, such as a CHO cell.

[0027] In an eleventh aspect, the invention features a composition comprising a recombinant human antibody that specifically binds hIL-4R and an acceptable carrier.

[0028] In a twelfth aspect, the invention features methods for inhibiting hIL-4 activity using an antibody, or antigen-binding portion thereof, of the invention. In specific embodiments, the antibodies of the invention also block hIL-13/hIL-13R1 complex binding to hIL-4R. In one embodiment, the method comprises contacting hIL-4R with the antibody of the invention, or antigen-binding portion thereof, such that hIL-4 or hIL-4/hIL-13 activity is inhibited. In another embodiment, the method comprises administering an antibody of the invention, or antigen-binding portion thereof, to a human subject suffering from a disorder that is ameliorated by inhibition of hIL-4 or hIL-4/hIL-13 activity. The disorder treated is any disease or condition that is improved, ameliorated, inhibited or prevented by removal, inhibition or reduction of hIL-4 or hIL-4/hIL-13 activity.

[0029] IL-4 related disorders which are treated by the antibodies or antibody fragments of the invention include, for example, arthritis (including septic arthritis), herpetiformis, chronic idiopathic urticaria, scleroderma, hypertrophic scarring, Whipple's Disease, benign prostate hyperplasia, lung disorders, such as mild, moderate or severe asthma, inflammatory disorders such as inflammatory bowel disease, allergic reactions, Kawasaki disease, sickle cell disease, Churg-Strauss syndrome, Grave's disease, pre-eclampsia, Sjogren's syndrome, autoimmune lymphoproliferative syndrome, autoimmune hemolytic anemia, Barrett's esophagus, autoimmune uveitis, tuberculosis, and nephrosis.

[0030] Other objects and advantages will become apparent from a review of the ensuing detailed description.

DETAILED DESCRIPTION

[0031] Before the present methods are described, it is to be understood that this invention is not limited to particular methods, and experimental conditions described, as such methods and conditions may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting, since the scope of the present invention will be limited only by the appended claims.

[0032] Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same

meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods and materials are now described.

Definitions

[0033] The term "human IL4R" (hIL-4R), as used herein, is intended to refer to a human cytokine receptor that specifically binds interleukin-4 (IL-4), IL-4R α (SEQ ID NO:274). The term "human interleukin-13" (hIL-13) refers to a cytokine that specifically binds IL-13 receptor, and "hIL-13/hIL-13R1 complex" refers to the complex formed by hIL-13 binding to hIL-13R1 complex, which complex binds hIL-4 receptor to initiate biological activity.

[0034] The term "antibody", as used herein, is intended to refer to immunoglobulin molecules comprising four polypeptide chains, two heavy (H) chains and two light (L) chains interconnected by disulfide bonds. Each heavy chain comprises a heavy chain variable region (HCVR or VH) and a heavy chain constant region. The heavy chain constant region comprises three domains, CH1, CH2 and CH3. Each light chain comprises a light chain variable region (LCVR or VL) and a light chain constant region. The light chain constant region comprises one domain (CL1). The VH and VL regions can be further subdivided into regions of hypervariability, termed complementarity determining regions (CDR), interspersed with regions that are more conserved, termed framework regions (FR). Each VH and VL is composed of three CDRs and four FRs, arranged from amino-terminus to carboxy-terminus in the following order: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0035] The term "antigen-binding portion" of an antibody (or simply "antibody portion" or "antibody fragment"), as used herein, refers to one or more fragments of an antibody that retain the ability to specifically bind to an antigen (e.g., hIL-4R). It has been shown that the antigen-binding function of an antibody can be performed by fragments of a full-length antibody. Examples of binding fragments encompassed within the term "antigen-binding portion" of an antibody include (i) a Fab fragment, a monovalent fragment consisting of the VL, VH, CL1 and CH1 domains; (ii) a F(ab')₂ fragment, a bivalent fragment comprising two F(ab)' fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; (iii) a Fd fragment consisting of the VH and CH1 domains; (iv) a Fv fragment consisting of the VL and VH domains of a single arm of an antibody; (v) a dAb fragment (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), which consists of a VH domain; and (vi) an CDR. Furthermore, although the two domains of the Fv fragment, VL and VH, are coded for by separate genes, they can be joined, using recombinant methods, by a synthetic linker that enables them to be made as a single contiguous chain in which the VL and VH regions pair to form monovalent molecules (known as single chain Fv (scFv); see e.g., Bird et al. (1988) Science 242:423-426; and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883. Such single chain antibodies are also intended to be encompassed within the term

23

WO 2010/053751

PCT/US2009/062168

"antigen-binding portion" of an antibody. Other forms of single chain antibodies, such as diabodies, are also encompassed (see e.g., Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448).

[0036] A "neutralizing" or "blocking" antibody, as used herein, is intended to refer to an antibody whose binding to hIL-4R results in inhibition of the biological activity of hIL-4 and/or hIL-13. This inhibition of the biological activity of hIL-4 and/or IL-13 can be assessed by measuring one or more indicators of hIL-4 and/or hIL-13 biological activity known to the art, such as hIL-4- and/or IL-13-induced cellular activation and hIL-4 binding to hIL-4R (see examples below).

[0037] A "CDR" or complementarity determining region is a region of hypervariability interspersed within regions that are more conserved, termed "framework regions" (FR). In different embodiments of the anti-hIL-4R antibody or fragment of the invention, the FRs may be identical to the human germline sequences, or may be naturally or artificially modified.

[0038] The term "surface plasmon resonance", as used herein, refers to an optical phenomenon that allows for the analysis of real-time interactions by detection of alterations in protein concentrations within a biosensor matrix, for example using the BIACORE™ system (Pharmacia Biosensor AB).

[0039] The term "epitope" is an antigenic determinant that interacts with a specific antigen binding site in the variable region of an antibody molecule known as a paratope. A single antigen may have more than one epitope. Epitopes may be either conformational or linear. A conformational epitope is produced by spatially juxtaposed amino acids from different segments of the linear polypeptide chain. A linear epitope is one produced by adjacent amino acid residues in a polypeptide chain. In certain circumstance, an epitope may include moieties of saccharides, phosphoryl groups, or sulfonyl groups on the antigen.

[0040] The term "substantial identity" or "substantially identical," when referring to a nucleic acid or fragment thereof, indicates that, when optimally aligned with appropriate nucleotide insertions or deletions with another nucleic acid (or its complementary strand), there is nucleotide sequence identity in at least about 95%, and more preferably at least about 96%, 97%, 98% or 99% of the nucleotide bases, as measured by any well-known algorithm of sequence identity, such as FASTA, BLAST or Gap, as discussed below.

[0041] As applied to polypeptides, the term "substantial similarity" or "substantially similar" means that two peptide sequences, when optimally aligned, such as by the programs GAP or BESTFIT using default gap weights, share at least 95% sequence identity, even more preferably at least 98% or 99% sequence identity. Preferably, residue positions which are not identical differ by conservative amino acid substitutions. A "conservative amino acid substitution" is one in which an amino acid residue is substituted by another amino acid residue having a side chain (R group) with similar chemical properties (e.g., charge or hydrophobicity). In general, a conservative amino acid substitution will not substantially change the functional properties of a protein. In cases where two or more amino acid sequences differ from each other by

24

WO 2010/053751

PCT/US2009/062168

conservative substitutions, the percent sequence identity or degree of similarity may be adjusted upwards to correct for the conservative nature of the substitution. Means for making this adjustment are well-known to those of skill in the art. See, e.g., Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Examples of groups of amino acids that have side chains with similar chemical properties include (1) aliphatic side chains: glycine, alanine, valine, leucine and isoleucine; (2) aliphatic-hydroxyl side chains: serine and threonine; (3) amide-containing side chains: asparagine and glutamine; (4) aromatic side chains: phenylalanine, tyrosine, and tryptophan; (5) basic side chains: lysine, arginine, and histidine; (6) acidic side chains: aspartate and glutamate, and (7) sulfur-containing side chains are cysteine and methionine. Preferred conservative amino acids substitution groups are: valine-leucine-isoleucine, phenylalanine-tyrosine, lysine-arginine, alanine-valine, glutamate-aspartate, and asparagine-glutamine. Alternatively, a conservative replacement is any change having a positive value in the PAM250 log-likelihood matrix disclosed in Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-1445. A "moderately conservative" replacement is any change having a nonnegative value in the PAM250 log-likelihood matrix.

[0042] Sequence similarity for polypeptides, which is also referred to as sequence identity, is typically measured using sequence analysis software. Protein analysis software matches similar sequences using measures of similarity assigned to various substitutions, deletions and other modifications, including conservative amino acid substitutions. For instance, GCG software contains programs such as Gap and Bestfit which can be used with default parameters to determine sequence homology or sequence identity between closely related polypeptides, such as homologous polypeptides from different species of organisms or between a wild type protein and a mutein thereof. See, e.g., GCG Version 6.1. Polypeptide sequences also can be compared using FASTA using default or recommended parameters, a program in GCG Version 6.1. FASTA (e.g., FASTA2 and FASTA3) provides alignments and percent sequence identity of the regions of the best overlap between the query and search sequences (Pearson (2000) *supra*). Another preferred algorithm when comparing a sequence of the invention to a database containing a large number of sequences from different organisms is the computer program BLAST, especially BLASTP or TBLASTN, using default parameters. See, e.g., Altschul et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410 and Altschul et al. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402.

Preparation of Human Antibodies

[0043] Methods for generating human antibodies include those described in, for example, US 6,596,541, Green et al. (1994) *Nature Genetics* 7:13-21), US 5,545,807, US 6,787,637.

[0044] Rodents can be immunized by any method known in the art (see, for example, Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 1988 Cold Spring Harbor Laboratory; Malik and Lillehoj (1994) *Antibody Techniques*, Academic Press, CA). Antibodies of the invention are preferably prepared with the use of VELOCIMMUNE™ technology (US 6,596,541). A transgenic mouse in which the endogenous immunoglobulin heavy and light chain variable

regions are replaced with the corresponding human variable regions is challenged with the antigen of interest, and lymphatic cells (such as B-cells) are recovered from the mice that express antibodies. The lymphatic cells may be fused with a myeloma cell line to prepare immortal hybridoma cell lines, and such hybridoma cell lines are screened and selected to identify hybridoma cell lines that produce antibodies specific to the antigen of interest. DNA encoding the variable regions of the heavy chain and light chain may be isolated and linked to desirable isotypic constant regions of the heavy chain and light chain. Such an antibody protein may be produced in a cell, such as a CHO cell. Alternatively, DNA encoding the antigen-specific chimeric antibodies or the variable regions of the light and heavy chains may be isolated directly from antigen-specific lymphocytes.

[0045] The DNA encoding the variable regions of the heavy and light chains of the antibody are isolated and operably linked to DNA encoding the human heavy and light chain constant regions. The DNA is then expressed in a cell capable of expressing the fully human antibody. In a specific embodiment, the cell is a CHO cell.

[0046] Antibodies may be therapeutically useful in blocking a ligand-receptor interaction or inhibiting receptor component interaction, rather than by killing cells through fixation of complement (complement-dependent cytotoxicity) (CDC) and participation antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). The constant region of an antibody is important in the ability of an antibody to fix complement and mediate cell-dependent cytotoxicity. Thus, the isotype of an antibody may be selected on the basis of whether it is desirable for the antibody to mediate cytotoxicity.

[0047] Human immunoglobulins can exist in two forms that are associated with hinge heterogeneity. In one form, an immunoglobulin molecule comprises a stable four-chain construct of approximately 150-160 kDa in which the dimers are held together by an interchain heavy chain disulfide bond. In a second form, the dimers are not linked via interchain disulfide bonds and a molecule of about 75-80 kDa is formed composed of a covalently coupled light and heavy chain (half-antibody). These forms have been extremely difficult to separate, even after affinity purification. The frequency of appearance of the second form in various intact IgG isotypes is due to, but not limited to, structural differences associated with the hinge region isotype of the antibody. In fact, a single amino acid substitution in the hinge region of the human IgG4 hinge can significantly reduce the appearance of the second form (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30: 105) to levels typically observed using a human IgG1 hinge. The instant invention encompasses antibodies having one or more mutations in the hinge, CH2 or CH3 region that may be desirable, for example, in production, to improve the yield of the desired antibody form.

[0048] Initially, high affinity chimeric antibodies are isolated having a human variable region and a mouse constant region. As described below, the antibodies are characterized and selected for desirable characteristics, including binding affinity to hIL-4R, ability to block hIL-4 binding to hIL-4R, and/or selectivity for the human protein. The mouse constant regions are replaced with

desired human constant regions to generate the fully human antibodies of the invention, for example wild-type or modified IgG4 or IgG1 (for example, SEQ ID NO:271, 272, 273). While the constant region selected may vary according to specific use, high affinity antigen-binding and target specificity characteristics reside in the variable region.

Epitope Mapping and Related Technologies

[0049] To screen for antibodies that bind to a particular epitope, a routine cross-blocking assay such as that described in Harlow and Lane *supra* can be performed. Other methods include alanine scanning mutants, peptide blots (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63), or peptide cleavage analysis. In addition, methods such as epitope excision, epitope extraction and chemical modification of antigens can be employed (Tomer (2000) *Protein Science*: 9:487-496).

[0050] Modification-Assisted Profiling (MAP), also known as Antigen Structure-based Antibody Profiling (ASAP) is a method that categorizes large numbers of monoclonal antibodies (mAbs) directed against the same antigen according to the similarities of the binding profile of each antibody to chemically or enzymatically modified antigen surfaces (US Patent Application Publication No. 2004/0101920). Each category may reflect a unique epitope either distinctly different from, or partially overlapping with, an epitope represented by another category. This technology allows rapid filtering of genetically identical antibodies, such that characterization can be focused on genetically distinct antibodies. When applied to hybridoma screening, MAP may facilitate identification of rare hybridoma clones with desired characteristics. MAP may be used to sort the hIL-4R antibodies of the invention into groups of antibodies binding different epitopes.

[0051] Agents useful for altering the structure of the immobilized antigen are enzymes, such as, for example, proteolytic enzymes and chemical agents. The antigen protein may be immobilized on either biosensor chip surfaces or polystyrene beads. The latter can be processed with, for example, an assay such as a multiplex LUMINEX™ detection assay (Luminex Corp., TX). Because of the capacity of LUMINEX™ to handle multiplex analysis with up to 100 different types of beads, LUMINEX™ provides almost unlimited antigen surfaces with various modifications, resulting in improved resolution in antibody epitope profiling over a biosensor assay.

Bispecifics

[0052] The antibodies of the present invention may be monospecific, bispecific, or multispecific. Multispecific antibodies may be specific for different epitopes of one target polypeptide or may contain antigen-binding domains specific for more than one target polypeptide. See, e.g., Tutt et al. (1991) *J. Immunol.* 147:60-69. The human anti-IL-4R antibodies can be linked to or co-expressed with another functional molecule, e.g., another peptide or protein. For example, an antibody or fragment thereof can be functionally linked (e.g., by chemical coupling, genetic

fusion, noncovalent association or otherwise) to one or more other molecular entities, such as another antibody or antibody fragment, to produce a bispecific or a multispecific antibody with a second binding specificity.

Therapeutic Administration and Formulations

[0053] The invention provides therapeutic compositions comprising the anti-IL-4R antibodies or antigen-binding fragments thereof of the present invention. The administration of therapeutic compositions in accordance with the invention will be administered with suitable carriers, excipients, and other agents that are incorporated into formulations to provide improved transfer, delivery, tolerance, and the like. A multitude of appropriate formulations can be found in the formulary known to all pharmaceutical chemists: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. These formulations include, for example, powders, pastes, ointments, jellies, waxes, oils, lipids, lipid (cationic or anionic) containing vesicles (such as LIPOFECTIN™), DNA conjugates, anhydrous absorption pastes, oil-in-water and water-in-oil emulsions, emulsions carbowax (polyethylene glycols of various molecular weights), semi-solid gels, and semi-solid mixtures containing carbowax. See also Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

[0054] The dose may vary depending upon the age and the size of a subject to be administered, target disease, conditions, route of administration, and the like. When the antibody of the present invention is used for treating various conditions and diseases associated with IL-4R, in an adult patient, it is advantageous to intravenously administer the antibody of the present invention normally at a single dose of about 0.01 to about 20 mg/kg body weight, more preferably about 0.02 to about 7, about 0.03 to about 5, or about 0.05 to about 3 mg/kg body weight. Depending on the severity of the condition, the frequency and the duration of the treatment can be adjusted.

[0055] Various delivery systems are known and can be used to administer the pharmaceutical composition of the invention, e.g., encapsulation in liposomes, microparticles, microcapsules, recombinant cells capable of expressing the mutant viruses, receptor mediated endocytosis (see, e.g., Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Methods of introduction include, but are not limited to, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenous, subcutaneous, intranasal, epidural, and oral routes. The composition may be administered by any convenient route, for example by infusion or bolus injection, by absorption through epithelial or mucocutaneous linings (e.g., oral mucosa, rectal and intestinal mucosa, etc.) and may be administered together with other biologically active agents. Administration can be systemic or local.

[0056] The pharmaceutical composition can be also delivered in a vesicle, in particular a liposome (see Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; see generally *ibid.*

[0057] In certain situations, the pharmaceutical composition can be delivered in a controlled release system. In one embodiment, a pump may be used (see Langer, *supra*; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). In another embodiment, polymeric materials can be used (see Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974). In yet another embodiment, a controlled release system can be placed in proximity of the composition's target, thus requiring only a fraction of the systemic dose (see, e.g., Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138, 1984). Other controlled release systems are discussed in the review by Langer (1990) Science 249:1527-1533.

[0058] The injectable preparations may include dosage forms for intravenous, subcutaneous, intracutaneous and intramuscular injections, drip infusions, etc. These injectable preparations may be prepared by methods publicly known. For example, the injectable preparations may be prepared, e.g., by dissolving, suspending or emulsifying the antibody or its salt described above in a sterile aqueous medium or an oily medium conventionally used for injections. As the aqueous medium for injections, there are, for example, physiological saline, an isotonic solution containing glucose and other auxiliary agents, etc., which may be used in combination with an appropriate solubilizing agent such as an alcohol (e.g., ethanol), a polyalcohol (e.g., propylene glycol, polyethylene glycol), a nonionic surfactant [e.g., polysorbate 80, HCO-50 (polyoxyethylene (50 mol) adduct of hydrogenated castor oil)], etc. As the oily medium, there are employed, e.g., sesame oil, soybean oil, etc., which may be used in combination with a solubilizing agent such as benzyl benzoate, benzyl alcohol, etc. The injection thus prepared is preferably filled in an appropriate ampoule.

[0059] Advantageously, the pharmaceutical compositions for oral or parenteral use described above are prepared into dosage forms in a unit dose suited to fit a dose of the active ingredients. Such dosage forms in a unit dose include, for example, tablets, pills, capsules, injections (ampoules), suppositories, etc. The amount of the aforesaid antibody contained is generally about 5 to 500 mg per dosage form in a unit dose; especially in the form of injection, it is preferred that the aforesaid antibody is contained in about 5 to 100 mg and in about 10 to 250 mg for the other dosage forms.

[0060] Single and combination therapies. The antibodies and antibody fragments of the invention are useful for treating diseases and disorders which are improved, inhibited or ameliorated by reducing IL-4 activity. These disorders include those characterized by abnormal or excess expression of IL-4, or by an abnormal host response to IL-4 production. IL-4 related disorders which are treated by the antibodies or antibody fragments of the include, for example, arthritis (including septic arthritis), herpetiformis, chronic idiopathic urticaria, scleroderma, hypertrophic scarring, Whipple's Disease, benign prostate hyperplasia, pulmonary disorders such as asthma (mild, moderate or severe), inflammatory disorders such as inflammatory bowel disease, allergic reactions, Kawasaki disease, sickle cell disease, Churg-Strauss syndrome, Grave's disease, pre-eclampsia, Sjogren's syndrome, autoimmune lymphoproliferative

syndrome, autoimmune hemolytic anemia, Barrett's esophagus, autoimmune uveitis, tuberculosis, atopic dermatitis, ulcerative colitis, fibrosis, and nephrosis (see U.S. 7,186,809).

[0061] The invention encompasses combination therapies in which the anti-IL-4R antibody or antibody fragment is administered in combination with a second therapeutic agent. Co-administration and combination therapy are not limited to simultaneous administration, but include treatment regimens in which an anti-IL-4R antibody or antibody fragment is administered at least once during a course of treatment that involves administering at least one other therapeutic agent to the patient. A second therapeutic agent may be another IL-4 antagonist, such as another antibody/antibody fragment, or a soluble cytokine receptor, an IgE antagonist, an anti-asthma medication (corticosteroids, non-steroidal agents, beta agonists, leukotriene antagonists, xanthines, fluticasone, salmeterol, albuterol) which may be delivered by inhalation or other appropriate means. In a specific embodiment, the anti-IL-4R antibody or antibody fragment of the invention may be administered with an IL-1 antagonist, such as rilonacept, or an IL-13 antagonist. The second agent may include one or more leukotriene receptor antagonists to treat disorders such as allergic inflammatory diseases, e.g., asthma and allergies. Examples of leukotriene receptor antagonists include but are not limited to montelukast, pranlukast, and zafirlukast. The second agent may include a cytokine inhibitor such as one or more of a TNF (etanercept, ENBREL™), IL-9, IL-5 or IL-17 antagonist.

[0062] The present invention also includes the use of any anti-IL-4R antibody or antigen binding fragment described herein in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder, wherein the disease or disorder is improved, ameliorated or inhibited by removal, inhibition or reduction of human interleukin-4 (hIL-4) activity. Examples of such diseases or disorders include, e.g., arthritis, herpetiformis, chronic idiopathic urticaria, scleroderma, hypertrophic scarring, Whipple's Disease, benign prostate hyperplasia, lung disorders, asthma, inflammatory disorders, allergic reactions, Kawasaki disease, sickle cell disease, Churg-Strauss syndrome, Grave's disease, pre-eclampsia, Sjogren's syndrome, autoimmune lymphoproliferative syndrome, autoimmune hemolytic anemia, Barrett's esophagus, autoimmune uveitis, tuberculosis, nephrosis, atopic dermatitis and asthma.

EXAMPLES

[0063] The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how to make and use the methods and compositions of the invention, and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers used (e.g., amounts, temperature, etc.) but some experimental errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, parts are parts by weight, molecular weight is average molecular weight, temperature is in degrees Centigrade, and pressure is at or near atmospheric.

Example 1. Generation of Human Antibodies to Human IL-4 Receptor.

[0064] VELOCIMMUNE™ mice (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; US 6,596,541) were immunized with human IL-4R (hIL-4R, SEQ ID NO:274) or a combination of hIL-4R and monkey (*Macaca fascicularis*) IL-4R (mfIL-4R, SEQ ID NO:275) protein or DNA. To obtain optimal immune response, animals were subsequently boosted every 3-4 weeks and bleeds obtained 10 days after each boost for assessment of progression of anti-antigen response.

[0065] When the mice attained maximum immune response, antibody-expressing B cells were harvested and fused with mouse myeloma cells to form hybridomas. Alternatively, antigen-specific antibodies were isolated directly from the B cells without fusion to myeloma cells, as described in U.S. Patent Publication 2007/0280945A1, herein specifically incorporated by reference in its entirety. Stable recombinant antibody-expressing CHO cell lines were established from the isolated proper recombinants. Functionally desirable monoclonal antibodies were selected by screening conditioned media of the hybridomas or transfected cells for specificity, antigen-binding affinity, and potency in blocking hIL-4 binding to hIL-4R (described below).

[0066] Several anti-hIL-4R antibodies were obtained by the foregoing methods including the exemplary antibodies designated H4H083P, H4H094P and H4H095P, H4H098P and H4H099P. These exemplary anti-hIL-4R antibodies, and their biological properties, are described in greater detail in the following Examples.

Example 2. Antigen Binding Affinity Determination.

[0067] Binding affinity (K_D) of selected antibodies with respect to hIL-4R at either 25°C or 37°C was determined using a real-time biosensor surface plasmon resonance assay (BIAcore™ 2000). Briefly, antibody was captured on a goat anti-hFc polyclonal antibody surface created through direct coupling to a BIAcore™ chip to form a captured antibody surface. Various concentrations (ranging from 50 nM to 12.5 nM) of monomeric hIL-4R (R&D Systems) or dimeric hIL-4R-mFc were injected over the captured antibody surface at 10 μ l/min for 2.5 min at either 25°C or 37°C. Binding of antigen to antibody and dissociation of the bound complex, were monitored in real time. Equilibrium dissociation constants (K_D) and dissociation rate constants were ascertained by performing kinetic analysis using BIA evaluation software. BIA evaluation software was also used to calculate the half-life of antigen/antibody complex dissociation ($T_{1/2}$). Results are shown in Table 1. NB: No antibody-antigen binding was observed under the experimental condition. Control: a fully human anti-IL-4R antibody (U.S. Patent No. 7,186, 809; SEQ ID NOs:10 and 12).

Table 1

Antibody	25°C				37°C			
	Monomeric		Dimeric		Monomeric		Dimeric	
	K _D (pM)	T _{1/2} (min)	K _D (pM)	T _{1/2} (min)	K _D (pM)	T _{1/2} (min)	K _D (pM)	T _{1/2} (min)
Control	1100	18	94	186	3970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38.1	163
H4H094P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94.1	243	67.6	237	157	129	38.8	158
H4H099P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-

[0068] Binding affinity (K_D) of selected antibodies with respect to monkey (*Macaca fascicularis*) IL-4R (mIL-4R) at either 25°C or 37°C was also determined using a real-time biosensor surface plasmon resonance assay described above with various concentrations (ranging from 100 nM to 25 nM) of monomeric mIL-4R-myc-myc-his (mIL-4R-mmh) or dimeric mIL-4R-mFc. Only antibody H4H098P was able to bind both monomeric and dimeric mIL-4R at 25°C with K_D of 552 nM and 9.08 nM, respectively. In addition, antibody H4H098P also binds to dimeric mIL-4R at 37°C with a K_D of 24.3 nM. H4H083P had very weak binding to dimeric mIL-4R.

[0069] Antibody-antigen binding affinity was also assessed using an ELISA-based solution competition assay. Briefly, a 96-well MAXISORP™ plate was first coated with 5 µg/ml avidin overnight followed by BSA blocking for 1 hr. The avidin-coated plate was then incubated with 250 ng/ml biotin-hIL4 for 2 hr. The plate was used to measure either free hIL-4R-mFc (dimeric hIL-4R) or free hIL-4R-myc-myc-his (hIL4R-mmh, monomeric hIL4R) in the antibody titration sample solutions. To make the antibody titration sample, a constant amount either 25 pM of hIL-4R-mFc or 200 pM of hIL-4R-mmh was premixed with varied amounts of antibody, ranging from 0 to about 10 nM in serial dilutions, followed by 1 hr incubation at room temperature to allow antibody-antigen-binding to reach equilibrium. The equilibrated sample solutions were then transferred to the hIL-4 coated plates for measurement of either free hIL-4R-mFc or free hIL-4R-mmh. After 1 hr binding, the plate was washed and bound hIL-4R-mFc was detected using either an HRP-conjugated mouse anti-mFc polyclonal antibody or an HRP-conjugated goat anti-myc polyclonal antibodies. IC₅₀ values were determined (Table 2).

Table 2

Antibody	IC ₅₀ (pM)	
	25 pM hIL-4R-mFc	200 pM hIL-4R-mmh
Control	8.2	87
H4H083P	9.6	80
H4H094P	>10,000	>10,000
H4H095P	40	90

32

H4H098P	8.8	74
H4H099P	>10,000	>10,000

[0070] The ELISA-based solution competition assay was also used to determine the cross reactivity of the antibodies to monkey IL-4R. Antibody H4H098P exhibits an IC₅₀ for mflL-4R-mFc of 300 pM and an IC₅₀ for mflL-4R-mmh of 20 nM.

Example 3. Neutralization of Biological Effect of hIL-4 and hIL-13 *In Vitro*

[0071] A bioassay was developed to determine the ability of purified anti-hIL-4R antibodies to neutralize hIL-4R-mediated cellular function *in vitro* using an engineered HK293 cell line that contains human STAT6 and a STAT6 luciferase reporter. Inhibition of hIL-4R-inducible luciferase activity was determined as follows: Cells were seeded onto 96-well plates at 1 x 10⁴ cells/well in media and incubated overnight at 37°C, 5% CO₂. Antibody proteins ranging from 0 to 20 nM in serial dilutions were added to the cells along with either 10 pM hIL-4 or 40 pM of hIL-13. Cells were then incubated at 37°C, 5% CO₂ for 6 hrs. The extent of cellular response was measured in a luciferase assay (Promega Biotech). Results are shown in Table 3. NB: Luciferase activity was not blocked under the experimental condition described above. In addition, H4H098P was able to block mflL-4R-mediated cellular function in the presence of 360 fM mflL-4 with an IC₅₀ of 150 nM.

Table 3

Antibody	IC ₅₀ (pM)	
	10 pM hIL-4	40 pM hIL-13
Control	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25
H4H099P	NB	11,000

Claims:

1. An antibody or antigen-binding fragment thereof, that specifically binds human interleukin-4 receptor (hIL-4R) (SEQ ID NO:274), comprising a heavy chain variable region (HCVR) and a light chain variable region (LCVR), wherein the antibody or antigen-binding fragment comprises:

(a) an HCVR having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:162 and a LCVR having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:164, characterized by an affinity for hIL-4R (K_D) of about 100 pM or less;

(b) an HCVR having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:18 and a LCVR having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:20, characterized by an affinity for hIL-4R (K_D) of about 300 pM or less; or

(c) an HCVR having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:210 and a LCVR having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:212, characterized by an affinity for hIL-4R (K_D) of about 50 pM or less.

2. An antibody or antigen-binding fragment thereof, that specifically binds human interleukin-4 receptor (hIL-4R) (SEQ ID NO:274), comprising a heavy chain complementarity determining region 3 (HCDR3) and a light chain complementarity determining region 3 (LCDR3), wherein the antibody or antigen-binding fragment comprises:

(a) an HCDR3 having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:152 and a LCDR3 having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:160;

(b) an HCDR3 having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:8 and a LCDR3 having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:16; or

(c) an HCDR3 having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:200 and a LCDR3 having an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:208;

3. An antibody or antigen-binding fragment of an antibody which specifically binds human IL-4R, comprising heavy chain complementarity determining region 1 (HCDR1), 2 (HCDR2), 3 (HCDR3) and light chain complementarity determining region 1 (LCDR1), 2 (LCDR2), 3 (LCDR3), wherein

HCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:265), wherein $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp or Arg}$; $X^6 = \text{Asp or Ser}$; $X^7 = \text{Tyr}$; and $X^8 = \text{Ala or Gly}$;

HCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:266), wherein $X^1 = \text{Ile or Leu}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly, Tyr or Arg}$, $X^4 = \text{Ser, Asp or Thr}$, $X^5 = \text{Gly or Ser}$, $X^6 = \text{Gly, Ser or Val}$, $X^7 = \text{Ser or Asn}$, and $X^8 = \text{Thr, Lys or Ile}$;

HCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 -$

34

WO 2010/053751

PCT/US2009/062168

$X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO:267) wherein $X^1 =$ Ala, $X^2 =$ Lys, $X^3 =$ Asp, Glu or Trp, $X^4 =$ Gly or Arg, $X^5 =$ Leu, Thr or Arg, $X^6 =$ Gly, Arg or Ser, $X^7 =$ Ile or Gly, $X^8 =$ Thr, Phe or Tyr, $X^9 =$ Ile, Asp or Phe, $X^{10} =$ Arg, Tyr or Asp, $X^{11} =$ Pro, Tyr or absent, $X^{12} =$ Arg or absent, $X^{13} =$ Tyr or absent, $X^{14} =$ Tyr or absent, $X^{15} =$ Gly or absent, $X^{16} =$ Leu or absent, $X^{17} =$ Asp or absent, and $X^{18} =$ Val or absent;

LCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO:268) wherein $X^1 =$ Gln, $X^2 =$ Asp, Ser or Val, $X^3 =$ Ile or Leu, $X^4 =$ Ser, Leu or Asn, $X^5 =$ Asn, Tyr or Ile, $X^6 =$ Trp, Ser or Tyr, $X^7 =$ Ile or absent; $X^8 =$ Gly or absent; $X^9 =$ Tyr or absent; $X^{10} =$ Asn or absent; and $X^{11} =$ Tyr or absent;

LCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO:269) wherein $X^1 =$ Leu, Ala or Val, $X^2 =$ Ala or Gly, and $X^3 =$ Ser; and

LCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO:270) wherein $X^1 =$ Gln or Met, $X^2 =$ Gln, $X^3 =$ Ala or Tyr, $X^4 =$ Leu or Asn, $X^5 =$ Gln or Ser, $X^6 =$ Thr, Phe or His, $X^7 =$ Pro, $X^8 =$ Tyr, Ile or Trp, and $X^9 =$ Thr.

4. The antibody or antigen-binding fragment of claim 3, wherein the heavy and light chain CDR amino acid sequences (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3) are selected from the group consisting of:

- (a) SEQ ID NO:148, 150, 152, 156, 158, 160;
- (b) SEQ ID NO:4, 6, 8, 12, 14, 16; and
- (c) SEQ ID NO: 196, 198, 200, 204, 206, 208.

5. A nucleic acid sequence encoding the HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 and LCDR3 sequences of the antibodies or antigen-binding fragments of any of claims 1 to 4.

6. A vector comprising the nucleic acid sequence of claim 5.

7. A host-vector system for the production of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody, comprising the vector of claim 6.

8. A method of producing an antibody or antigen-binding fragment thereof which specifically binds human interleukin-4 receptor alpha (hIL-4R), comprising growing cells of the host-vector system of claim 7 under conditions in which the antibody or fragment is expressed, and recovering the anti-hIL-4 antibody expressed.

9. The method of claim 8, wherein the host cell is a prokaryotic or eukaryotic cell.

10. The method of claim 9, wherein the host cell is an *E. coli* cell or a CHO cell.

11. Use of an antibody or antigen binding fragment as defined by claims 1, 2, 3 or 4 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder, wherein the disease or disorder is improved, ameliorated or inhibited by removal, inhibition or reduction of human interleukin-4 (hIL-4) activity.

12. The use as defined by claim 11, wherein the disease or disorder is selected from the group consisting of arthritis, herpetiformis, chronic idiopathic urticaria, scleroderma, hypertrophic scarring, Whipple's Disease, benign prostate hyperplasia, lung disorders, asthma, inflammatory disorders, allergic reactions, Kawasaki disease, sickle cell disease, Churg-Strauss syndrome, Grave's disease, pre-eclampsia, Sjogren's syndrome, autoimmune lymphoproliferative syndrome, autoimmune hemolytic anemia, Barrett's esophagus, autoimmune uveitis, tuberculosis, and nephrosis.

13. The use as defined by claim 11, wherein the disease or disorder is asthma or atopic dermatitis.

14. A method of treating a disease or disorder, wherein the disease or disorder is improved, ameliorated or inhibited by removal, inhibition or reduction of human interleukin-4 (hIL-4) activity, said method comprising administering the antibody or antigen-binding fragment of any one of claims 1, 2, 3 or 4 to a patient in need thereof.

15. The method of claim 14, wherein the disease or disorder is selected from the group consisting of arthritis, herpetiformis, chronic idiopathic urticaria, scleroderma, hypertrophic scarring, Whipple's Disease, benign prostate hyperplasia, lung disorders, asthma, inflammatory disorders, allergic reactions, Kawasaki disease, sickle cell disease, Churg-Strauss syndrome, Grave's disease, pre-eclampsia, Sjogren's syndrome, autoimmune lymphoproliferative syndrome, autoimmune hemolytic anemia, Barrett's esophagus, autoimmune uveitis, tuberculosis, and nephrosis.

16. The method of claim 14, wherein the disease or disorder is asthma or atopic dermatitis.

**ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA EL
RECEPTOR IL-4 HUMANO
FUNDAMENTO**

La interleucina-4 (IL-4, también conocida como factor de estimulación de células B o BSF-1) se caracterizó originariamente por su capacidad para estimular la proliferación de células B en respuesta a bajas concentraciones de anticuerpos dirigidos a inmunoglobulina superficial. La IL-4 ha demostrado que posee un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo la estimulación del crecimiento de células T, mastocitos, granulocitos, megacariocitos y eritrocitos. La IL-4 induce la expresión de las moléculas de complejo principal de histocompatibilidad de clase II en las células B restantes y aumenta la secreción de isotipos IgE e IgG1 por las células B estimuladas.

Las actividades biológicas de la IL-4 están mediadas por receptores superficiales de células, específicos, para IL-4. El receptor alfa de la IL-4 humano (hIL-4R) (SEC ID N° 274) se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 5.599.905, 5.767.065 y 5.840.869. Los anticuerpos para la hIL-4R se describen en la patente de EE.UU. N° 5.717.072 y 7.186.809.

Los métodos para producir anticuerpos útiles como terapéutica humana incluyen generar anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 6.949.245). Véase, por ejemplo, la patente internacional WO 94/02602 y la patente de EE.UU. N° 6.596.541, que describen métodos para generar ratones transgénicos no humanos capaces de producir anticuerpos humanos.

Los métodos para usar anticuerpos para hIL-4R se describen en las patentes de EE.UU. N°s 5.714.146, 5.985.280 y 6.716.587.

Breve resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona anticuerpos humanos, preferiblemente anticuerpos humanos recombinantes que se unen específicamente a receptor de la interleucina-4 humano (hIL-4R). Los anticuerpos humanos se caracterizan por unirse a hIL-4R con alta afinidad y por la capacidad para neutralizar la actividad de la hIL-4. En realizaciones específicas, los anticuerpos humanos son capaces de bloquear complejo hIL-13/hIL-13R1 uniéndose a hIL-4R e inhibiendo así la señalización por hIL-13. Los anticuerpos pueden estar en toda su longitud (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender sólo una porción que se una a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv) y se puede modificar para

lograr funcionalidad, por ej., para eliminar funciones efectoras residuales (Reddy et al., (2.000) J. Immunol. 164: 1.925-1.933).

En una realización general, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a antígeno, que se une específicamente a hIL-4R (SEC ID N° 274) con una K_D de aproximadamente 300 pM o menos, cuando se mide por resonancia de plasmón de superficie en un ensayo monomérico o dimérico. En una realización más específica, el anticuerpo o porción del mismo que se une al antígeno presenta una K_D de aproximadamente 200 pM o menos, aproximadamente 150 pM o menos, aproximadamente 100 pM o menos o aproximadamente 50 pM. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento que se une al antígeno bloquea la actividad de la hIL-4 con un IC_{50} de aproximadamente 100 pM o menos, cuando se mide por el bioensayo de luciferasa. En realizaciones más específicas, el anticuerpo o fragmento que se une al antígeno presenta un IC_{50} de aproximadamente 50 pM o menos, aproximadamente 30 pM o menos o aproximadamente 25 pM o menos, cuando se mide por bioensayo de luciferasa STAT6. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento que se une al antígeno bloquea la actividad de la hIL-13 con un IC_{50} de aproximadamente 100 pM o menos, aproximadamente 90 pM o menos, aproximadamente 50 pM o menos o aproximadamente 20 pM o menos, cuando se mide por el bioensayo de luciferasa STAT6.

En un segundo aspecto, el anticuerpo de la invención comprende una secuencia de región variable de la cadena pesada (HCVR, por sus siglas en inglés) seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N°: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 y 262 o una secuencia de la misma sustancialmente similar.

En un tercer aspecto, el anticuerpo de la invención comprende una secuencia de región variable de la cadena ligera (LCVR, por sus siglas en inglés) seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N°: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 y 264 o una secuencia de la misma sustancialmente similar.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención comprende pares de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionados del grupo que consiste en la SEC ID N°: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140,

142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 y 262/264. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende pares de secuencias HCVR/LCVR SEC ID N°: 162/164, 210/212 y 18/20; anticuerpos ejemplares con estos
5 pares de secuencias HCVR/LCVR incluyen los anticuerpos denominados H4H098P (SEC ID Nos. 162/164), H4H083P (SEC ID Nos. 210/212) y H4H095P (SEC ID Nos. 18/20).

En un cuarto aspecto, la invención proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican una HCVR, en la que la molécula de ácido nucleico es una secuencia de
10 nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257 y 261 o una secuencia sustancialmente idéntica con una homología de al menos 95%, de la misma.

En un quinto aspecto, la invención proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican una LCVR, en la que la molécula de ácido nucleico es una secuencia
15 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259 y 263 o una secuencia sustancialmente idéntica con una homología de al menos 95% de la misma.

En una realización, el anticuerpo de la invención comprende una HCVR y LCVR
20 codificadas por una pareja de secuencias de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 1/9, 17/19, 21/22, 25/33, 41/43, 45/47, 49/57, 65/67, 69/71, 73/81, 89/91, 93/95, 97/105, 113/115, 117/119, 121/129, 137/139, 141/143, 145/153, 161/163, 165/167, 169/177, 185/187, 189/191, 193/201, 209/211, 213/215, 217/225,
25 233/235, 237/239, 241/249, 257/259 y 261/263. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende secuencias HCVR/LCVR codificadas por secuencias de ácidos nucleicos seleccionadas de SEC ID N°: 161/163, 209/211 y 17/19. En una realización incluso más preferida, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende HCVR/LCVR codificada por secuencias de ácidos nucleicos,
30 SEC ID N° 161/163.

En un sexto aspecto, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento que se une al antígeno que comprende una HCDR3 y una LCDR3, en la que el dominio de HCDR3 es seleccionado del grupo que consiste en SEC ID N°: 8, 32, 56, 80, 104, 128,

152, 176, 200, 224 y 248 y el dominio de LCDR3 es seleccionado del grupo que consiste en SEC ID N°: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 y 256. En una realización preferida, las secuencias HCDR3/LCDR3 son SEC ID N°: 152/160, 8/16 ó 200/208. En una realización incluso más preferida, las secuencias HCDR3 y LCDR3 son SEC ID N° 152 y 160.

En una realización más, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende además una secuencia HCDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220 y 244 o una secuencia sustancialmente similar de la misma; una secuencia HCDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222 y 246 o una secuencia sustancialmente similar de la misma; una secuencia HCDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 y 248 o una secuencia sustancialmente similar de la misma; una secuencia LCDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228 y 252 o una secuencia sustancialmente similar de la misma; una secuencia LCDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230 y 252 o una secuencia sustancialmente similar de la misma y una secuencia LCDR3 seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N°: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 y 256 o una secuencia sustancialmente similar de la misma. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento que se une a antígeno comprende secuencias HCDR SEC ID N°: 148, 150 y 152 y secuencias LCDR SEC ID N°: 156, 158 y 160; secuencias HCDR SEC ID N°: 4, 6 y 8 y secuencias LCDR SEC ID N°: 12, 14 y 16 y secuencias HCDR SEC ID N°: 196, 198 y 200 y secuencias LCDR SEC ID N°: 204, 206 y 208.

Según ciertas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos anti-hIL-4R o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que tienen secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 seleccionadas del grupo que consiste en: SED ID Nos. 148/150/152/156/158/160; 4/6/8/12/14/16 y 196/198/200/204/206/208. Anticuerpos ejemplares que tienen estas secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 incluyen los anticuerpos denominados H4H098P (SEC ID Nos.148/150/152/156/158/160), H4H083P (SEC ID Nos. 196/198/200/204/206/208) y H4H095P (SEC ID Nos. 4/6/8/12/14/16).

En un séptimo aspecto, la invención caracteriza un anticuerpo humano o

fragmento de anticuerpo que comprende una HCDR3 y LCDR3, en la que la HCDR3 está codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 y 247 o una secuencia sustancialmente idéntica con al menos una homología del 95% de la misma y la

5 LCDR3 está codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 y 255 o una secuencia sustancialmente idéntica con una homología de al menos 95% de la misma.

En una realización más, la invención caracteriza un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende un dominio de HCDR1 codificado por una

10 secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219 y 243 o una secuencia sustancialmente idéntica con una homología de al menos 95% de la misma; un dominio de HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221 y 245 o una secuencia sustancialmente

15 idéntica con una homología de al menos 95% de la misma; un dominio de HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 y 247 o una secuencia sustancialmente similar con una homología de al menos 95% de la misma; un dominio de LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que

20 consiste en SEC ID N°: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227 y 251 o una secuencia sustancialmente similar con una homología de al menos 95% de la misma; un dominio de LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229 y 253 o una secuencia sustancialmente similar con una homología de al menos 95% de la

25 misma y el dominio de LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 y 255 o una secuencia sustancialmente similar con una homología de al menos 95% de la misma. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento que se une al antígeno comprende secuencias HCDR y LCDR codificadas por las

30 secuencias de nucleótidos SEC ID N°: 147, 149, 151, 155, 157 y 159; 195, 197, 199, 203, 205 y 207 y 3, 5, 7, 11, 13 y 15.

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento que se une a antígeno de la invención, comprende HCVR que comprende la secuencia de

91

aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 162 y LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 164 y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 100 pM o menos (substrato monomérico) o 70 pM o menos (substrato dimérico); una K_D de aproximadamente 160 pM o menos (substrato monomérico) o 40 pM o menos (substrato dimérico) a 25°C y 37°C, respectivamente y un IC_{50} de aproximadamente 10 pM o menos (substrato dímero de 25 pM) o aproximadamente 100 pM o menos (substrato monomérico de 200 pM), que es capaz de bloquear la actividad tanto de hIL-4 como de hIL-13 con un IC_{50} de aproximadamente 30 pM o menos (cuando se mide por bioensayo) y experimenta reacción cruzada con IL-4R de mono.

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento que se une a antígeno de la invención comprende HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 18 y LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 20 y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 450 pM o menos (substrato monomérico o dimérico) y un IC_{50} de aproximadamente 40 pM o menos (substrato dimérico 25 pM) o aproximadamente 100 pM o menos (substrato monomérico 200 pM), que es capaz de bloquear la actividad tanto de hIL-4 como de hIL-13 con un IC_{50} de aproximadamente 100 pM o menos (cuando se mide por bioensayo).

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento que se une a antígeno de la invención comprende HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 210 y LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 212 y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 50 pM o menos (substrato monomérico) o 30 pM o menos (substrato dimérico); una K_D de aproximadamente 200 pM o menos (substrato monomérico) o 40 pM o menos (substrato dimérico) a 25°C y 37°C, respectivamente y un IC_{50} de aproximadamente 10 pM o menos (substrato dimérico 25 pM) o aproximadamente 90 pM o menos (substrato monomérico 200 pM), que es capaz de bloquear la actividad tanto de hIL-4 como de hIL-13 con un IC_{50} de aproximadamente 25 pM o menos (cuando se mide por bioensayo) y no experimenta reacción cruzada con IL-4R de mono.

En un octavo aspecto, la invención caracteriza un anticuerpo o fragmento que se une a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a hIL-4R, que comprende

- tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada y tres de cadena ligera (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), en la que la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$, $X^3 = \text{Thr}$, $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp o Arg}$; $X^6 = \text{Asp o Ser}$; $X^7 = \text{Tyr}$ y $X^8 = \text{Ala o Gly}$; el HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 266), en la que $X^1 = \text{Ile o Leu}$; $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$, Tyr o Arg , $X^4 = \text{Ser}$, Asp o Thr ; $X^5 = \text{Gly o Ser}$; $X^6 = \text{Gly}$, Ser o Val ; $X^7 = \text{Ser o Asn}$ y $X^8 = \text{Thr}$, Lys o Ile ; el HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEC ID N° 267), en la que $X^1 = \text{Ala}$; $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp}$, Glu o Trp , $X^4 = \text{Gly o Arg}$; $X^5 = \text{Leu}$, Thr o Arg ; $X^6 = \text{Gly}$, Arg o Ser ; $X^7 = \text{Ile o Gly}$; $X^8 = \text{Thr}$, Phe o Tyr ; $X^9 = \text{Ile}$, Asp o Phe , $X^{10} = \text{Arg}$, Tyr o Asp , $X^{11} = \text{Pro}$, Tyr o ausente , $X^{12} = \text{Arg o ausente}$, $X^{13} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{14} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{15} = \text{Gly o ausente}$, $X^{16} = \text{Leu o ausente}$, $X^{17} = \text{Asp o ausente}$ y $X^{18} = \text{Val o ausente}$; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEC ID N° 268), en la que $X^1 = \text{Gln}$; $X^2 = \text{Asp}$, Ser o Val , $X^3 = \text{Ile o Leu}$, $X^4 = \text{Ser}$, Leu o Asn ; $X^5 = \text{Asn}$, Tyr o Ile , $X^6 = \text{Trp}$, Ser o Tyr ; $X^7 = \text{Ile o ausente}$; $X^8 = \text{Gly o ausente}$; $X^9 = \text{Tyr o ausente}$; $X^{10} = \text{Asn o ausente}$ y $X^{11} = \text{Tyr o ausente}$; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEC ID N° 269), en la que $X^1 = \text{Leu}$, Ala o Val ; $X^2 = \text{Ala o Gly}$ y $X^3 = \text{Ser}$ y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEC ID N° 270), en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala o Tyr}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$; $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr}$, Phe o His ; $X^7 = \text{Pro}$; $X^8 = \text{Tyr}$, Ile o Trp y $X^9 = \text{Thr}$.
- 25 En una realización más específica, la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$, $X^3 = \text{Thr}$, $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Arg}$, $X^6 = \text{Asp o Ser}$; $X^7 = \text{Tyr}$ y $X^8 = \text{Ala o Gly}$; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 266), en la que $X^1 = \text{Ile}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly o Tyr}$, $X^4 = \text{Ser o Thr}$, $X^5 = \text{Gly}$, $X^6 = \text{Gly o Ser}$, $X^7 = \text{Asn}$ y $X^8 = \text{Thr o Lys}$; la HCDR3, comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEC ID N° 267), en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp o Glu}$, $X^4 = \text{Gly o Arg}$, $X^5 = \text{Leu o Arg}$, $X^6 = \text{Gly o Ser}$,

$X^7 = \text{Ile o Gly}$, $X^8 = \text{Thr o Phe}$, $X^9 = \text{Ile o Asp}$, $X^{10} = \text{Arg o Tyr}$, $X^{11} = \text{Pro o ausente}$, $X^{12} = \text{Arg o ausente}$, $X^{13} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{14} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{15} = \text{Gly o ausente}$, $X^{16} = \text{Leu o ausente}$, $X^{17} = \text{Asp o ausente}$ y $X^{18} = \text{Val o ausente}$; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEC ID N° 268), en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Ser o Val}$, $X^3 = \text{Ile o Leu}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Asn o Tyr}$, $X^6 = \text{Ser o Tyr}$, $X^7 = \text{Ile o ausente}$, $X^8 = \text{Gly o ausente}$, $X^9 = \text{Tyr o ausente}$, $X^{10} = \text{Asn o ausente}$ y $X^{11} = \text{Tyr o ausente}$; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEC ID N° 269), en la que $X^1 = \text{Leu o Ala}$, $X^2 = \text{Ala o Gly}$ y $X^3 = \text{Ser}$ y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEC ID N° 270), en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala o Tyr}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr o His}$, $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr o Trp}$ y $X^9 = \text{Thr}$.

En otra realización más específica, la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$, $X^2 = \text{Phe}$, $X^3 = \text{Thr}$, $X^4 = \text{Phe}$, $X^5 = \text{Asp o Arg}$, $X^6 = \text{Asp}$, $X^7 = \text{Tyr}$ y $X^8 = \text{Ala}$; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 266), en la que $X^1 = \text{Ile o Leu}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly o Arg}$, $X^4 = \text{Ser o Thr}$, $X^5 = \text{Gly o Ser}$, $X^6 = \text{Gly o Val}$, $X^7 = \text{Ser o Asn}$ y $X^8 = \text{Thr o Ile}$; el HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEC ID N° 267), en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp o Trp}$, $X^4 = \text{Gly o Arg}$, $X^5 = \text{Leu o Thr}$, $X^6 = \text{Arg o Ser}$, $X^7 = \text{Ile o Gly}$, $X^8 = \text{Thr o Tyr}$, $X^9 = \text{Ile o Phe}$, $X^{10} = \text{Arg o Asp}$, $X^{11} = \text{Pro}$, $X^{12} = \text{Arg o ausente}$, $X^{13} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{14} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{15} = \text{Gly o ausente}$, $X^{16} = \text{Leu o ausente}$, $X^{17} = \text{Asp o ausente}$ y $X^{18} = \text{Val o ausente}$; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEC ID N° 268), en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Asp o Ser}$, $X^3 = \text{Ile o Leu}$, $X^4 = \text{Ser o Leu}$, $X^5 = \text{Tyr o Ile}$, $X^6 = \text{Trp o Ser}$, $X^7 = \text{Ile o ausente}$, $X^8 = \text{Gly o ausente}$, $X^9 = \text{Tyr o ausente}$, $X^{10} = \text{Asn o ausente}$ y $X^{11} = \text{Tyr o ausente}$; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEC ID N° 269), en la que $X^1 = \text{Leu o Val}$, $X^2 = \text{Ala o Gly}$ y $X^3 = \text{Ser}$ y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEC ID N° 270), en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr o Phe}$, $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr o Ile}$ y $X^9 = \text{Thr}$.

47

En un noveno aspecto, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento que se une a antígeno que comprende las secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 a partir de un par de HCVR y LCVR, en el que las secuencias HCVR/LCVR se seleccionan del grupo que consiste en la
5 SEC ID N°: 162/164, 210/212 y 18/20. En una realización más específica, las secuencias CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEC ID N° 162 y LCVR SEC ID N° 164. En otra realización más específica, las secuencias CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEC ID N° 18 y LCVR SEC ID N° 20. En otra realización más específica, las secuencias CDR de cadena pesada y
10 ligera son las contenidas en la HCVR SEC ID N° 210 y LCVR SEC ID N° 212.

La invención incluye anticuerpos anti-hIL-4R con un patrón de glicosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede ser útil la modificación para eliminar sitios de glicosilación no deseables o un anticuerpo carente de resto fucosa presente en la cadena de oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC, por sus siglas en inglés) (véase Shield et al.,
15 (2.002) JBC 277: 26.733). En otras aplicaciones, la modificación de una galactosilación se puede hacer para modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En un décimo aspecto, la invención proporciona vectores de expresión recombinantes que soportan las moléculas de ácido nucleico de la invención y las
20 células huésped en que se han incluido tales vectores, como son los métodos para preparar los anticuerpos o fragmentos que se unen a antígeno de la invención, obtenidos por cultivo de las células huésped de la invención. La célula huésped puede ser una célula procariota o eucariota, preferiblemente la célula huésped es una célula *E. Coli* o una célula de mamífero, tal como una célula CHO.

En un undécimo aspecto, la invención caracteriza una composición que comprende un anticuerpo humano recombinante que se une específicamente a hIL-4R y un portador aceptable.

En un duodécimo aspecto, la invención caracteriza métodos para inhibir la actividad de hIL-4 usando un anticuerpo o porción del mismo que se une a antígeno, de
30 la invención. En realizaciones específicas, los anticuerpos de la invención también bloquean el complejo hIL-13/hIL-13R1 que se une a hIL-4R. En una realización, el método comprende poner en contacto hIL-4R con el anticuerpo de la invención o porción del mismo que se une a antígeno, de manera que se inhiba la actividad de hIL-

25

4 o hIL-4/hIL-13. En otra realización, el método comprende administrar un anticuerpo de la invención o porción del mismo que se une a antígeno, a un individuo humano que padezca un trastorno que se alivie por inhibición de la actividad de hIL-4 o hIL-4/hIL-13. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se mejore, se alivie, se
5 inhiba o se evite por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de hIL-4 o hIL-4/hIL-13.

Los trastornos relacionados con IL-4 que se tratan por los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de la invención incluyen, por ejemplo, reumatismo articular (incluyendo artritis septicémica), dermatitis herpetiforme, urticaria idiopática crónica,
10 esclerodermia, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares tales como asma leve, moderada o grave, trastornos inflamatorios tales como enfermedad del intestino inflamado, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, anemia drepanocítica, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Graves-Basedow, preeclampsia, síndrome de Sjögren, síndrome
15 linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica autoinmunitaria, esófago de Barrett, uveítis autoinmunitaria, tuberculosis y nefrosis.

Otros objetos y ventajas llegarán a ser evidentes a partir de la revisión de la consiguiente descripción detallada.

Descripción detallada

20 Antes de que se describan los presentes métodos, se debe entender que esta invención no está limitada a métodos particulares y las condiciones experimentales descritas, ya que tales métodos y condiciones pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente memoria tiene por finalidad describir sólo realizaciones particulares y no se desea que sea limitante, puesto que el alcance
25 de la presente invención sólo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otro modo, toda la terminología técnica y científica usada en la presente memoria tiene el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia al que pertenezca esta invención. Aunque se pueden usar en la práctica o en el ensayo de la presente invención, métodos y materiales similares o
30 equivalentes a los descritos en la presente memoria, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

Definiciones

Se desea que la terminología (IL4R humano" (hIL-4R), como se usa en la

46

presente memoria, se refiera a un receptor de citocina humana que se une específicamente a interleucina-4 (IL-4), IL-4R α (SEC ID N° 274). La terminología (interleucina-13 humana" (hIL-13) se refiere a una citocina que se une específicamente a receptor de IL-13 y "complejo hIL-13/hIL-13R1" se refiere al complejo formado por hIL-13 que se une a complejo hIL-13R1, complejo que se une a receptor de hIL-4 para iniciar actividad biológica.

Se desea que la terminología "anticuerpo", como se usa en la presente memoria, se refiera a moléculas de inmunoglobulina que comprendan cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por puentes disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (CL1). Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones entramadas (FR, por sus siglas en inglés). Cada VH y VL consta de tres CDR y cuatro FR, dispuestas a partir de amino terminal a carboxi terminal en el orden siguiente: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

La terminología "porción que se une a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo"), como se usa en la presente memoria, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad para unirse específicamente a un antígeno (por ej., hIL-4R). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo se puede llevar a cabo por fragmentos de un anticuerpo de tamaño natural. Ejemplos de fragmentos que se unen, incluidos en la terminología "porción que se une a antígeno" de un anticuerpo, incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consta de los dominios VL, VH, CL1 y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos F(ab)' unidos por un puente disulfuro en la región de bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., (1.989) Nature 241: 544-546), que consiste en un dominio VH y (vi)

un CDR. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes independientes, pueden unirse, usando métodos recombinantes, por un ligador sintético que les permite que se haga como una única cadena contigua en que las regiones VL y VH se hacen pareja para formar moléculas monovalentes (conocidas como única cadena Fv (scFv, por sus siglas en inglés); véase por ej., Bird et al., (1.988) Science 242: 423-426 y Huston et al., (1.988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5.879-5.883. También se desea que tales anticuerpos de única cadena estén incluidos en la terminología "porción que se une a antígeno" de un anticuerpo. También están incluidas otras formas de anticuerpos de única cadena, tales como diacuerpos, (véase por ej., Holliger et al., (1.993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6.444-6.448).

Se desea que un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante", como se usa en la presente memoria, se refiera a un anticuerpo cuya unión a hIL-4R dé como resultado la inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13. Esta inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o IL-13 se puede evaluar midiendo uno o más indicadores de actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 conocidos en la técnica, tal como la activación celular inducida por hIL-4 y/o IL-13 y hIL-4 que se une a hIL-4R (véanse ejemplos a continuación).

Una "CDR" o región que determina la complementariedad es una región de hipervariabilidad intercalada en regiones que están más conservadas, denominadas "regiones entramadas" (FR). En diferentes realizaciones del anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de la invención, las FR pueden ser idénticas a las secuencias germinales humanas o se pueden modificar de forma natural o de forma artificial.

La terminología "resonancia de plasmón de superficie", como se usa en la presente memoria, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real por detección de modificaciones en las concentraciones de proteínas en una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB).

La terminología "epítipo" es un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como un paratopo. Un único antígeno puede tener más de un epítipo. Los epítopos pueden ser o conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional es producido por aminoácidos yuxtapuestos espacialmente a partir de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es uno producido por

restos aminoácido adyacentes en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, un epítipo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

La terminología "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando se refiere a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que cuando se alinean óptimamente con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas, con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), hay identidad de secuencias de nucleótidos en al menos aproximadamente 95% y más preferiblemente al menos aproximadamente 96%, 97%, 98% o 99% de las bases nucleótidas, cuando se mide por cualquier algoritmo conocido de identidad de secuencias, tales como FASTA, BLAST o Gap, como se discute a continuación.

Cuando se aplica a polipéptidos, la terminología "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean óptimamente, tal como por los programas GAP o BESTFIT usando pesos de huecos por defecto, comparten una identidad de secuencias de al menos el 95%, incluso más preferiblemente una identidad de secuencias de al menos 98% o 99%. Preferiblemente, las posiciones de los restos que no son idénticos difieren por sustituciones de aminoácidos conservadoras. Una "sustitución de aminoácidos conservadora" es una en que un resto aminoácido es sustituido por otro resto aminoácido con una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ej., carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácidos conservadora no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservadoras, se puede ajustar más el porcentaje de identidad de secuencias o grado de similitud, para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución. Los medios para hacer este ajuste son conocidos para los expertos en la materia. Véase, por ej., Pearson (1.994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos con cadenas laterales, con propiedades químicas similares incluyen: (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales hidroxilalifáticas: serina y treonina; (3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato y (7) las cadenas laterales que contienen azufre son cisteína y metionina. Los grupos

de sustitución conservadora de aminoácidos, preferidos, son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Alternativamente, una sustitución conservadora es cualquier cambio con un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 descrita en Gonnet et al.

- 5 (1.992) Science 256: 1.443-1.445. Una sustitución “moderadamente conservadora” es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

La similitud de secuencias para los polipéptidos, que también se refiere como identidad de secuencias, se mide típicamente usando programas informáticos de análisis de secuencias. Los programas informáticos de análisis de proteínas equiparan secuencias similares usando mediciones de similitud asignada a diversas sustituciones, 10 delecciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones de aminoácidos conservadoras. Por ejemplo, los programas informáticos GCG contienen programas tales como Gap y Bestfit que se pueden usar con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencias o identidad de secuencias entre polipéptidos 15 estrechamente relacionados tales como polipéptidos homólogos a partir de diferentes especies de organismos o entre una proteína de cepa natural y una muteína de la misma. Véase, por ej., GCG Versión 6.1. También se pueden comparar secuencias polipeptídicas usando FASTA, usando parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1 FASTA (por ej., FASTA2 y FASTA3), proporciona 20 alineaciones y porcentaje de identidad de secuencias de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (2.000) *supra*). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos es el programa de ordenador BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, usando 25 parámetros por defecto. Véase, por ej., Altschul et al. (1.990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 y Altschul et al. (1.997) Nucleic Acids Res. 25: 3.389-402.

Preparación de Anticuerpos Humanos

Los métodos para generar anticuerpos humanos incluyen los descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 6.596.541, Green et al., (1.994) Nature Genetics 7: 13-21), la patente de EE.UU. 5.545.807, la patente de EE.UU. 6.787.637.

Los roedores pueden inmunizarse por cualquier método conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1.988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 1.988

Cold Spring Harbor Laboratory; Malik y Lillehoj (1.994) Antibody Techniques, Academic Press, CA). Los anticuerpos de la invención se preparan preferiblemente con el uso de tecnología VELOCIMMUNE™ (patente de EE.UU. 6.596.541). Un ratón transgénico en que se reemplazan las regiones variables de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina endógena, con las correspondientes regiones variables humanas se estimula con el antígeno de interés y se recuperan células linfáticas (tales como células B) de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas se pueden fusionar con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortal y se identifican sistemáticamente tales líneas celulares de hibridomas y se seleccionan para identificar las líneas celulares de hibridomas que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. Se puede aislar el ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera y unir a regiones constantes isotípicas deseables de la cadena pesada y de la cadena ligera. Tal proteína anticuerpo se puede producir en una célula, tal como una célula CHO. Alternativamente, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos del antígeno o las regiones variables de las cadenas ligera y pesada se puede aislar directamente de linfocitos específicos del antígeno.

Se aísla el ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo y se une de manera operable al ADN que codifica las regiones constantes de cadena pesada y ligera, humanas. El ADN se expresa entonces en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles para bloquear una interacción ligando-receptor o inhibir la interacción del componente receptor más bien que por destruir células por fijación de complemento (citotoxicidad dependiente de complemento) (CDC) y participación de la citotoxicidad mediada por células dependientes de los anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). La región constante de un anticuerpo es importante por la capacidad de un anticuerpo para fijar complemento e intervenir como mediadora de la citotoxicidad dependiente de las células. Así, el isotipo de un anticuerpo se puede seleccionar sobre la base de si es deseable que el anticuerpo intervenga como mediador de la citotoxicidad.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de

inmunoglobulina comprende una construcción de cuatro cadenas, estable, de aproximadamente 150-160 kDa en que los dímeros se soportan entre sí por un puente disulfuro de cadena pesada, entre cadenas. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante puentes disulfuro entre cadenas y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada acoplada de manera covalente (mitad anticuerpo). Estas formas son sumamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad. La frecuencia de presentación de la segunda forma en diversos isotipos IgG intactos se debe a, pero no está limitada a, diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región de bisagra del anticuerpo. De hecho, una única sustitución de aminoácidos en la región de bisagra de la bisagra de IgG4 humano puede reducir de manera significativa la aparición de la segunda forma (Angal et al., (1.993) Molecular Immunology 30: 105) a niveles observados típicamente usando una bisagra de IgG1 humano. La invención instantánea incluye anticuerpos con una o más mutaciones en la región CH2 o CH3, de bisagra, que pueden ser deseables, por ejemplo, en producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Inicialmente, los anticuerpos quiméricos de alta afinidad se aíslan con una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe a continuación, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan para características deseables, incluyendo afinidad de unión a hIL-4R, capacidad para bloquear la unión de hIL-4 a hIL-4R y/o selectividad para la proteína humana. Las regiones constantes de ratón se reemplazan con regiones constantes humanas, deseadas, para generar los anticuerpos completamente humanos de la invención, por ejemplo IgG4 o IgG1 de cepa natural o modificados (por ejemplo, SEC ID N°: 271, 272, 273). Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y de especificidad del objetivo residen en la región variable.

Cartografía de Epítomos y Tecnologías Relacionadas

Para identificar sistemáticamente a los anticuerpos que se unen a un epítipo particular, se puede llevar a cabo un ensayo de bloqueo cruzado de rutina tal como el descrito en Harlow and Lane *supra*. Otros métodos incluyen transferencias peptídicas, mutantes, en la exploración con escáner de alanina (Reineke (2.004) Methods Mol. Biol. 248: 443-63) o análisis de escisión peptídica. Además, se pueden emplear

métodos tales como escisión de epítopos, extracción de epítopos y modificación química de antígenos (Tomer (2.000) Protein Science 9: 487-496).

Perfil Favorecido por Modificación (MAP), también conocido como Perfil de Anticuerpos basado en la Estructura del Antígeno (ASAP, por sus siglas en inglés) es un método que clasifica grandes números de anticuerpos monoclonales (los mAb) dirigidos contra el mismo antígeno según las similitudes del perfil de la unión de cada anticuerpo a superficies de antígenos modificadas químicamente o enzimáticamente (Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2.004/0101920. Cada categoría puede reflejar un único epítipo o claramente diferente de, o parcialmente superpuesto con, un epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite el rápido filtrado de anticuerpos genéticamente idénticos, de manera que la caracterización se puede enfocar sobre anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica a identificación sistemática de hibridomas, MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridomas raros con las características deseadas. Se puede usar MAP para separar los anticuerpos hIL-4R de la invención en grupos de anticuerpos que se unan a diferentes epítopos.

Los agentes útiles para modificar la estructura del antígeno inmovilizado son enzimas tales como, por ejemplo, enzimas proteolíticas y agentes químicos. La proteína antígeno se puede inmovilizar o en superficies de chip biosensor o en perlas de poliestireno. Lo último se puede tratar, por ejemplo, con un ensayo tal como un ensayo de detección LUMINEX™ múltiplex (Luminex Corp., TX). Debido a la capacidad de LUMINEX™ para manipular análisis múltiplex con hasta 100 tipos de perlas diferentes, LUMINEX™ proporciona superficies de antígenos casi ilimitadas con diversas modificaciones, dando como resultado una resolución mejorada en la perfilación de epítopos de anticuerpo durante un ensayo biosensor.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido objetivo o pueden contener dominios de unión a antígeno, específicos, para más de un polipéptido objetivo. Véase, por ej., Tutt et al., (1.991) J. Immunol. 147: 60-69. Los anticuerpos anti-IL-4R humanos se pueden unir a o expresar conjuntamente con otra molécula funcional, por ej., otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo se puede unir

funcionalmente (por ej., por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a otra u otras más entidades moleculares tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o uno multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

5 Administración Terapéutica y Formulaciones

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-IL-4R o fragmentos de los mismos que se unen a antígeno de la presente invención. La administración de composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención se administrará con portadores, excipientes y otros agentes, adecuados, que se incorporen en las formulaciones para proporcionar transferencia, distribución, tolerancia y similares, mejoradas. Se puede encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1.998) J Pharm Sci Technol 52: 238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y el tamaño de un individuo al que se administra, la enfermedad objetivo, afecciones, vía de administración y similares. Cuando se usa el anticuerpo de la presente invención para tratar diversas afecciones y enfermedades asociadas a IL-4R, en un paciente adulto, es ventajoso administrar de manera intravenosa el anticuerpo de la presente invención normalmente en una sola dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5 o aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la importancia de la afección, se puede ajustar la frecuencia y la duración del tratamiento.

Se conocen diversos sistemas de distribución y se pueden usar para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus

mutantes, endocitosis mediada por receptores (véase por ej., Wu et al., (1.987) J. Biol. Chem. 262: 4.429-4.432). Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, vías intradérmicas, intramusculares, intraperitoneales, intravenosas, subcutáneas, intranasales, epidurales y orales. La composición se puede administrar por cualquier
5 vía conveniente, por ejemplo por infusión intravenosa o inyección intravenosa rápida, por absorción por revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se puede administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

La composición farmacéutica también se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1.990) Science 249: 1.527-1.533; Treat et al.,
10 (1.989) en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer; Lopez Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365; Lopez-Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; véase en general *ibid.*

En ciertas situaciones, se puede administrar la composición farmacéutica en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (véase
15 Langer, *supra*; Sefton (1.987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1.974). En otra realización más, se puede poner un sistema de liberación controlada cerca del
20 objetivo de la composición, requiriéndose así sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, *por ej.*, Goddson en Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, págs. 115-138, 1.984). Se discuten otros sistemas de liberación controlada en la revisión por Langer (1.990) Science 249: 1.527-1.533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para
25 inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones intravenosas gota a gota, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar por métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, se pueden preparar preparaciones inyectables, *por ej.*, por disolución, suspensión o emulsión del anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso usado
30 convencionalmente para inyecciones. Como el medio acuoso para inyecciones, hay por ejemplo, solución salina fisiológica, una disolución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se pueden usar junto con un agente de solubilización apropiado tal como un alcohol (por ej., etanol), un polialcohol (por ej., propilenglicol,

55

polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ej., polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 moles) de aceite de ricino hidrogenado], etc. Como medio oleoso, se emplea, por ej., aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que se puede usar junto con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se carga preferiblemente en una ampolla apropiada.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral, descritas anteriormente, se preparan en formas farmacéuticas en una sola dosis apta para proveer una dosis de los ingredientes activos. Tales formas farmacéuticas en una sola dosis incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo mencionado contenido es generalmente aproximadamente 5 a 500 mg por forma farmacéutica en una sola dosis; especialmente en la forma de inyección, se prefiere que el anticuerpo mencionado esté contenido en aproximadamente 5 a 100 mg y en aproximadamente 10 a 250 mg para las otras formas farmacéuticas.

Tratamientos simples y asociados. Los anticuerpos y los fragmentos de los anticuerpos de la invención son útiles para tratar enfermedades y trastornos que se mejoren, se inhiban o se alivien por reducción de la actividad de IL-4. Estos trastornos incluyen los caracterizados por la expresión anormal o en exceso de IL-4 o por una respuesta anormal del huésped a la producción de IL-4. Los trastornos relacionados con IL-4 que son tratados por los anticuerpos o fragmentos de los anticuerpos de la, incluyen, por ejemplo, reumatismo articular (incluyendo artritis septicémica), dermatitis herpetiforme, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares tales como asma (leve, moderada o grave), trastornos inflamatorios tales como enfermedad del intestino inflamado, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, anemia drepanocítica, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Graves-Basedow, preeclampsia, síndrome de Sjögren, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica autoinmunitaria, esófago de Barrett, uveítis autoinmunitaria, tuberculosis, dermatitis atópica, colitis ulcerosa, fibrosis y nefrosis (véase la patente de EE.UU. 7.186.809).

La invención incluye tratamientos asociados en que el anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de anticuerpo se administra junto con un segundo agente terapéutico. La administración conjunta y el tratamiento asociado no están limitados a la administración

simultánea, sino que incluyen pautas terapéuticas de tratamiento en que se administra un anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de anticuerpo al menos una vez durante el curso del tratamiento, que implica la administración de al menos otro agente terapéutico al paciente. Un segundo agente terapéutico puede ser otro antagonista de IL-4 tal como
5 otro anticuerpo/fragmento de anticuerpo o un receptor de citocina soluble, un antagonista de IgE, una medicación antiasmática (corticosteroides, agentes no esteroideos, agonistas beta, antagonistas de leucotrieno, xantinas, fluticasona, salmeterol, albuterol) que se pueden administrar por inhalación u otros medios apropiados. En una realización específica, el anticuerpo IL-4R o fragmento de
10 anticuerpo de la invención se puede administrar con un antagonista de IL-1, tal como rilonacept o un antagonista de IL-13. El segundo agente puede incluir uno o más antagonistas de los receptores de leucotrieno para tratar trastornos tales como enfermedades inflamatorias alérgicas, por ej., asma y alergias. Los ejemplos de antagonistas de los receptores de leucotrieno incluyen, pero no se limitan a,
15 montelukast, pranlukast y zafirlukast. El segundo agente puede incluir un inhibidor de citocina tal como uno o más de un TNF (etanercept, ENBREL™), antagonista de IL-9, IL-5 o IL-17.

La presente invención también incluye el uso de cualquier fragmento de unión a anticuerpo anti-IL-4R o a antígeno descrito en la presente memoria en la fabricación de
20 un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno mejora, se alivia o se inhibe por eliminación, inhibición o reducción de actividad de interleucina-4 humana (hIL-4). Ejemplos de tales enfermedades o trastornos incluyen, por ejemplo, reumatismo articular, dermatitis herpetiforme, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica,
25 Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, asma, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, anemia drepanocítica, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Graves, preeclampsia, síndrome de Sjögren, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica autoinmunitaria, esófago de Barrett, uveítis autoinmunitaria, tuberculosis, nefrosis,
30 dermatitis atópica y asma.

Ejemplos

Se presentan los siguientes ejemplos para proporcionar a los expertos en la materia una exposición y descripción completa de cómo preparar y usar los métodos y

las composiciones de la invención y no se desea que limiten el alcance de lo que los autores consideran como su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ej., cantidades, temperatura, etc.) pero se deberían justificar algunos errores experimentales y desviaciones. A menos
5 que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es o está cerca de la atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de Anticuerpos Humanos para Receptor de IL-4 Humano.

10 Se inmunizaron ratones VELOCIMMUNE™ (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; patente de EE.UU. 6.596.541) con IL-4R humano (hIL-4R, SEC ID N° 274) o una combinación de hIL-4R y proteína de IL-4R (mfIL-4R, SEC ID N° 275) o ADN, de mono (*Macaca fascicularis*). Para obtener una respuesta inmunitaria óptima, se estimularon con posterioridad los animales cada 3-4 semanas y se obtuvo sangre 10 días después
15 de cada estimulación para valorar la progresión de la respuesta del anti-antígeno.

Cuando los ratones alcanzaron la respuesta inmunitaria máxima, se recogieron células B que expresan anticuerpos y se fusionaron con células de mieloma de ratón para formar hibridomas. Alternativamente, se aislaron directamente anticuerpos específicos de antígenos de las células B sin fusión a células de mieloma, como se
20 describe en la Publicación de Patente de EE.UU. 2007/0280945A1, incorporada específicamente en la presente memoria como referencia en su totalidad. Se establecieron líneas celulares CHO que expresan el anticuerpo recombinante, estables, a partir de los recombinantes apropiados aislados. Se seleccionaron anticuerpos monoclonales funcionalmente deseables por evaluación de medios condicionados de
25 los hibridomas o células transinfectadas por especificidad, afinidad de unión a antígeno y potencia en el bloqueo de la unión de IL-4 a hIL-4R (descrito a continuación).

Se obtuvieron diversos anticuerpos anti-hIL-4R por los métodos anteriores incluyendo los anticuerpos ejemplares denominados H4H083P, H4H094P y H4H095P, H4H098P Y H4H099P. Estos anticuerpos anti-hIL-4R ejemplares y sus propiedades
30 biológicas se describen con más detalle en los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 2. Determinación de la Afinidad de la Unión a Antígeno.

La afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto a hIL-4R o a 25°C o a 37°C, se determinó usando un ensayo de resonancia de plasmón de

superficie de biosensor en tiempo real (BIAcore™ 2000). En pocas palabras, se capturó un anticuerpo en una superficie de anticuerpo policlonal anti-hFc de cabra, creado por acoplamiento directo a un chip BIAcore™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectaron diversas concentraciones (oscilando desde 50 nM a 12,5 nM) de hIL-4R monomérico (Sistemas R&D) o hIL-4R-mFc dimérico sobre la superficie del anticuerpo capturado a 10 µl/min, durante 2,5 min o a 25°C o a 37°C. La unión de antígeno a anticuerpo y la disociación del complejo unido se siguieron en tiempo real. Las constantes de disociación de equilibrio (K_D) y las constantes de velocidad de disociación se determinaron por los mejores análisis cinéticos usando programas informáticos de evaluación BIA. También se usaron programas informáticos de evaluación BIA para calcular la semivida de disociación de complejo antígeno/anticuerpo ($T_{1/2}$). Los resultados se muestran en la Tabla 1. NU: No se observó unión anticuerpo-antígeno en la condición experimental. Control: un anticuerpo anti-IL-4R completamente humano (Patente de EE.UU. N° 7.186.809; SEC ID N° 10 y 12).

Tabla 1

Anticuerpo	25°C				37°C			
	Monomérico		Dimérico		Monomérico		Dimérico	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
Control	1.100	18	94	186	3.970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38,1	163
H4H094P	NU	-	NU	-	NU	-	NU	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94,1	243	67,6	237	157	129	38,8	158
H4H099P	NU	-	NU	-	NU	-	NU	-

La afinidad de la unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto a IL-4R de mono (*Macaca fascicularis*) (mfIL-4R) o a 25°C o a 37°C, también se determinó usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial de biosensor a tiempo real descrito anteriormente con diversas concentraciones (oscilando desde 100 nM a 25 nM) de mfIL-4R-myc-myc-his monomérico (mfIL-4R-mmh) o mfIL-4R-mFc dimérico. Sólo el anticuerpo H4H098P fue capaz de unirse a mfIL-4R tanto monomérico como dimérico, a 25°C, con K_D de 552 nM y 9,08 nM, respectivamente. Además, el anticuerpo H4H098P también se une a mfIL-4R dimérico a 37°C, con un K_D de 24,3 nM. H4H083P tuvo una unión muy débil a mfIL-4R dimérico.

También se evaluó la afinidad por la unión anticuerpo – antígeno usando un

ensayo de competición de disoluciones basado en ELISA. En pocas palabras, primero se recubrió una placa MAXISORP™ de 96 pozos, con 5 µg/ml de avidina durante la noche, seguido por bloqueo BSA durante 1 h. Después se incubó la placa recubierta de avidina con 250 ng/ml de biotina-hIL4 durante 2 h. Se usó la placa para medir o hIL-4R-mFc libre (hIL-4R dimérico) o hIL-4R-myc-myc-his libre (hIL4R-mmh, hIL4R monomérico) en las disoluciones de muestras de valoración de anticuerpos. Para preparar la muestra para valoración de anticuerpos, se mezcló previamente una cantidad constante o 25 pM de hIL-4R-mFc o 200 pM de hIL-4R-mmh, con cantidades variables de anticuerpo, oscilando desde 0 a aproximadamente 10 nM en diluciones en serie, seguido por 1 h de incubación a temperatura ambiente para permitir que la unión anticuerpo - antígeno alcanzara el equilibrio. Se transfirieron después las disoluciones de las muestras equilibradas a las placas recubiertas de hIL-4 para la medición de o hIL-4R-mFc libre o de hIL-4R-mmh libre. Después de la unión de 1 h, se lavó la placa y se detectó hIL-4R-mFc unido usando o un anticuerpo policlonal anti-mFc de ratón conjugado a HRP o un anticuerpo policlonal anti-myc de cabra conjugado a HRP. Se determinaron los valores IC₅₀ (Tabla 2).

Tabla 2

Anticuerpo	IC ₅₀ (pM)	
	25 pM hIL-4R-mFc	200 pM hIL-4R-mmh
Control	8,2	87
H4H083P	9,6	80
H4H094P	>10.000	>10.000
H4H095P	40	90
H4H098P	8,8	74
H4H099P	>10.000	>10.000

También se usó el ensayo de competición de disoluciones basado en ELISA para determinar la reactividad cruzada de los anticuerpos para IL-4R de mono. El anticuerpo H4H098P presenta un IC₅₀ para mFIL-4R-mFc de 300 pM y un IC₅₀ para mFIL-4R-mmh de 20 nM.

Ejemplo 3. Neutralización de Efecto Biológico de hIL-4 y hIL-13 *In Vitro*

Se desarrolló un bioensayo para determinar la capacidad de los anticuerpos de anti-hIL-4R purificados para neutralizar la función celular mediada por hIL-4R *in vitro*

usando una línea celular de HK293 de ingeniería que contiene STAT6 humano y un indicador de luciferasa STAT6. Se determinó la inhibición de la actividad de la luciferasa inducible por hIL-4R como sigue: Se sembraron células en placas de 96 pozos a 1×10^4 células/pozo en medios y se incubaron durante la noche a 37°C, CO₂ al 5%. Se añadieron las proteínas anticuerpo oscilando desde 0 a 20 nM en diluciones en serie, a las células junto con o hIL-4 de 10 pM o 40 pM de hIL-13. Después se incubaron las células a 37°C, CO₂ al 5% durante 6 h. Se midió la extensión de la respuesta celular en un ensayo de luciferasa (Promega Biotech). Los resultados se muestran en la Tabla 3. NU: no se bloqueó la actividad de la luciferasa en la condición experimental descrita anteriormente. Además, H4H098P fue capaz de bloquear la función celular mediada por mIL-4R en presencia de 360 fM de mIL-4 con un IC₅₀ de 150 nM.

Tabla 3

Anticuerpo	IC ₅₀ (pM)	
	10 pM hIL-4	40 pM hIL-13
Control	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NU	NU
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25
H4H099P	NU	11.000

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a antígeno, que se une específicamente a receptor de interleucina-4 humano (hIL-4R) (SEC ID N° 274), que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en el que el anticuerpo o fragmento que se une a antígeno comprende:

(a) una HCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 162 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 164, caracterizada por una afinidad para hIL-4R (K_D) de aproximadamente 100 pM o menos;

(b) una HCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 18 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 20, caracterizada por una afinidad para hIL-4R (K_D) de aproximadamente 300 pM o menos o

(c) una HCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 210 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 212, caracterizada por una afinidad para hIL-4R (K_D) de aproximadamente 50 pM o menos.

2. Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a antígeno, que se une específicamente a receptor de interleucina-4 humano (hIL-4R) (SEC ID N° 274), que comprende una región 3 que determina la complementariedad de cadena pesada (HCDR3) y una región 3 que determina la complementariedad de cadena ligera (LCDR3), en las que el anticuerpo o fragmento que se une a antígeno, comprende:

(a) una HCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 152 y una LCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 160;

(b) una HCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 8 y una LCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 16; o

(c) una HCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 200 y una LCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 208;

3. Un anticuerpo o fragmento que se une a antígeno de un anticuerpo que

62

se une específicamente a IL-4R humano, que comprende: región 1 (HCDR1), 2 (HCDR2), 3 (HCDR3) que determina la complementariedad de cadena pesada y región 1 (LCDR1), 2 (LCDR2), 3 (LCDR3) que determina la complementariedad de cadena ligera, en las que:

5 HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$, $X^3 = \text{Thr}$, $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp o Arg}$; $X^6 = \text{Asp o Ser}$; $X^7 = \text{Tyr}$ y $X^8 = \text{Ala o Gly}$;

10 HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N° 266), en la que $X^1 = \text{Ile o Leu}$; $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$, Tyr o Arg , $X^4 = \text{Ser}$, Asp o Thr ; $X^5 = \text{Gly o Ser}$; $X^6 = \text{Gly}$, Ser o Val ; $X^7 = \text{Ser o Asn}$ y $X^8 = \text{Thr}$, Lys o Ile ;

15 HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEC ID N° 267), en la que $X^1 = \text{Ala}$; $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp}$, Glu o Trp , $X^4 = \text{Gly o Arg}$; $X^5 = \text{Leu}$, Thr o Arg ; $X^6 = \text{Gly}$, Arg o Ser ; $X^7 = \text{Ile o Gly}$; $X^8 = \text{Thr}$, Phe o Tyr ; $X^9 = \text{Ile}$, Asp o Phe , $X^{10} = \text{Arg}$, Tyr o Asp , $X^{11} = \text{Pro}$, Tyr o ausente , $X^{12} = \text{Arg o ausente}$, $X^{13} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{14} = \text{Tyr o ausente}$, $X^{15} = \text{Gly o ausente}$, $X^{16} = \text{Leu o ausente}$, $X^{17} = \text{Asp o ausente}$ y $X^{18} = \text{Val o ausente}$;

20 LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEC ID N° 268), en la que $X^1 = \text{Gln}$; $X^2 = \text{Asp}$, Ser o Val , $X^3 = \text{Ile o Leu}$, $X^4 = \text{Ser}$, Leu o Asn ; $X^5 = \text{Asn}$, Tyr o Ile , $X^6 = \text{Trp}$, Ser o Tyr ; $X^7 = \text{Ile o ausente}$; $X^8 = \text{Gly o ausente}$; $X^9 = \text{Tyr o ausente}$; $X^{10} = \text{Asn o ausente}$ y $X^{11} = \text{Tyr o ausente}$;

25 LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEC ID N° 269), en la que $X^1 = \text{Leu}$, Ala o Val ; $X^2 = \text{Ala o Gly}$ y $X^3 = \text{Ser}$ y

LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEC ID N° 270), en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala o Tyr}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$; $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr}$, Phe o His ; $X^7 = \text{Pro}$; $X^8 = \text{Tyr}$, Ile o Trp y $X^9 = \text{Thr}$.

30 4. El anticuerpo o fragmento que se une a antígeno de la reivindicación 3, en el que las secuencias de aminoácidos CDR de cadena pesada y ligera (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), se seleccionan del grupo que consiste en:

(a) SEC ID N°: 148, 150, 152, 156, 158, 160;

(b) SEC ID N°: 4, 6, 8, 12, 14, 16 y

(c) SEC ID N°: 196, 198, 200, 204, 206, 208.

5 5. Una secuencia de ácidos nucleicos que codifica las secuencias HCVR1, HCVR2, HCVR3, LCVR1, LCVR2 y LCVR3 de los fragmentos de unión a anticuerpos o antígenos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un vector que comprende la secuencia de ácidos nucleicos según la reivindicación 5.

10 7. Un sistema huésped-vector para la producción de un anticuerpo o fragmento que se une a antígeno de un anticuerpo, que comprende el vector según la reivindicación 6.

15 8. Un método para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a antígeno, que se une específicamente a receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R), que comprende cultivo de células del sistema huésped-vector según la reivindicación 7, en condiciones en que se expresa el anticuerpo o fragmento y que se recupera el anticuerpo anti-hIL-4 expresado.

9. El método según la reivindicación 8, en el que la célula huésped es una célula procariota o eucariota.

10. El método según la reivindicación 9, en el que la célula huésped es una célula *E. Coli* o una célula CHO.

20 11. Uso de un anticuerpo o fragmento que se une a antígeno como se define por las reivindicaciones 1 2, 3 ó 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno, mejora, se alivia o se inhibe por eliminación, inhibición o reducción de actividad de la interleucina-4 humana (hIL-4).

25 12. El uso según se define en la reivindicación 11, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: reumatismo articular, dermatitis herpetiforme, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, asma, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, anemia drepanocítica, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Graves, preeclampsia, síndrome de Sjögren, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica autoinmunitaria, esófago de Barrett, uveítis autoinmunitaria, tuberculosis y nefrosis.

13. El uso según se define en la reivindicación 11, en el que la enfermedad o

trastorno es asma o dermatitis atópica.

5 **14.** Un método para tratar una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno se mejora, se alivia o se inhibe por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de la interleucina-4 (hIL-4) humana, comprendiendo dicho método la administración del anticuerpo o fragmento que se une a antígeno, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 a un paciente con necesidad del mismo.

10 **15.** El método según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: reumatismo articular, dermatitis herpetiforme, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, asma, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, anemia drepanocítica, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Graves-Basedow, preeclampsia, síndrome de Sjögren, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica autoinmunitaria, esófago de Barrett, uveítis autoinmunitaria, tuberculosis y nefrosis.

15 **16.** El método según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o trastorno es asma o dermatitis atópica.

66

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos de alta afinidad para el receptor IL-4R humano

<130> 6030B-WO

<140> Pendiente de asignar

<141> 2009-10-28

<150> 12/260,307

<151> 2008-10-29

<160> 275

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 1

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgcg tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaatac acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga atcccgggtca ccgtctcttc a 351
```

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 2

```
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 Arg 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 Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
 65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Pro
100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
115
```

28

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 8
Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

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

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

70

<223> Sintética

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

<210> 17

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 17

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaatac acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtc cegtctctc a 351

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 18

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 Arg 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 Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 19

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

71

```
atcacttgtc gggcgagtca ggtcataaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

```
<400> 20
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 Val Ile Asn Asn Tyr
           20           25           30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
           35           40           45
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
           85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100           105
```

<210> 21
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

```
<400> 21
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgtcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
agggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtc cgtctctctc a 351
```

<210> 22
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

```
<400> 22
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 Arg Ser Tyr
           20           25           30
```

32

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	Asn	Lys	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	Glu	Gly	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		100						105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
		115													

<210> 23
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 23
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

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	Val	Ile	Asn	Asn	Tyr
		20						25				30			
Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	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	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70						75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	His	Pro	Trp
			85						90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
		100						105							

<210> 25
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

73

<220>
<223> Sintética

<400> 25
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
agggggggggg ttgactactg gggccaggga accacgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 26
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 26
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 Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile 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 Asn Lys 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 Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 27
ggattcacct tcagaagcta tggc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

75

atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 34
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 Val Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 35
caggtcatta ataattat 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 36
Gln Val Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

36

<220>
<223> Sintética

<400> 37
gctgcatcc

9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 38
Ala Ala Ser
1

<210> 39
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 39
caacaatata atagttaccc gtggacg

27

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 40
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 41
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 41
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 42

77

<211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 42
 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 Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile 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 Asn Lys 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 Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 43
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 44
 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 Val Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

28

65		70		75		80									
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp
			85					90						95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 45
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 45
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
 aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctctc a 351

<210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 46
 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 Arg 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 Asn Lys 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
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 47
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 47
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

79

```
atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322
```

<210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 48

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	Val	Ile	Asn	Asn	Tyr
		20						25					30		
Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	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	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp
				85						90				95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 49
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 49

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtgcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcacgctct cctca                                     375
```

<210> 50
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 50

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr

80

	20		25		30										
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35						40					45			
Ala	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	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	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu
		100						105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
	115						120					125			

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 51
ggattcacgt ttagagacta tgcc

24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 52
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 53
attagtggtt ccggtggttaa caca

24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 54
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

81

1 5

<210> 55
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 55
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 56
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 56
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 57
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 57
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 58
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 58
 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 Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

82

Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 59
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 59
cagccatta acaatcat 18

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 60
Gln Ala Ile Asn Asn His
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 61
gctgtatcc 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 62
Ala Val Ser
1

<210> 63
<211> 27

83

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 63
caacagtata atagttaccc gtggacg

27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 64
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 65
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 65
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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

84

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 67
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 67
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 68
 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 Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 69
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 69
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

85

ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373

<210> 70
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 70
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp 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 Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 71
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 71
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 72
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 Ala Ile Asn Asn His
20 25 30

86

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 73
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 73
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgacctgggt cggccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt cgggtggtaa cacatacttc 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 74
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 74
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 75
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

88

<220>

<223> Sintética

<400> 80

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 81

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 81

gaaatagtgt tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctccctatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga 339

<210> 82

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 82

Glu Ile Val Leu 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 Tyr Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser 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 Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 83

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 88
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 89
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 89
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcacgc attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 90
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 90
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 91
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 91
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120

91

tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 92
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 92
 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 Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser 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 Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 93
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 93
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 94
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 94
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp 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 Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 95
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 95
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 96
 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 Tyr Ser
 20 25 30
 Ile 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 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 97
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 97
caggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 98
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Leu Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 99
ggattcaact ttagagactt tgcc 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 100
Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala

94

1 5

<210> 101
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 101
 attagtggta gtggtagtaa taca 24

<210> 102
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 102
 Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr
 1 5

<210> 103
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 103
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggtctgga cgtc 54

<210> 104
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 104
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 105
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45

<400> 105
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtaacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 106
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 107
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 107
caggacatta gcaattat 18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 108
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 109
<211> 9

96

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 109
gctgcatcc

9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 110
Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 111
caaaaatatg acagtgtccc gtacact

27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 112
Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 113
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 113
gaggtgcagc tggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300

GH

ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgctct cc 372

<210> 114
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 114
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Leu Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 115
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattattttg cctggtatca gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtaac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 116
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

	35					40					45						
Phe	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	His	Pro	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly		
	50					55					60						
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Arg	Ser	Leu	Gln	Pro		
65					70					75					80		
Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Pro	Tyr		
				85					90					95			
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys							
			100					105									

<210> 117
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 117
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 118
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 118
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
 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 Ser Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 119
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 119
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

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

<210> 121
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 121
cagggtgcagc tggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttaaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggcctct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 122
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

100

<400> 122
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 123
ggattcaccc ttaacaactt tgtc

24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 124
Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val
1 5

<210> 125
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 125
attagtgcata gtggtggttag tata

24

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

101

<223> Sintética

<400> 126

Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
1 5

<210> 127

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 127

gcgaaatccc cgtataactg gaaccccttt gactat 36

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 128

Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129

<211> 327

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 129

gacatccagt tgacccagtc tocagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gctccaccc gggccactgg tatccagtc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagatttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 130

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 130

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

102

Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
	35						40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65				70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	His	Trp	Pro	Pro
			85					90						95	
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg			
		100						105							

<210> 131
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 131
 ctgagtgtta gcagcaaa

18

<210> 132
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 132
 Leu Ser Val Ser Ser Lys
 1 5

<210> 133
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 133
 agtgcctcc

9

<210> 134
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 134
 Ser Ala Ser
 1

103

<210> 135
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 135
 cagcagtata atcattggcc tccgtacact 30

<210> 136
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 136
 Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr
 1 5 10

<210> 137
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 137
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tctctgtgtag cttcttgatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt cccccagggt 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtggtag tatatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga acccctttga ctattggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 138
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 138
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

104

				85						90					95				
Ala	Lys	Ser	Pro	Tyr	Asn	Trp	Asn	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
			100					105					110						
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
			115																

<210> 139
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 139
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtct gagggttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 140
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 140
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 141
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 141
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttaac aactttgtca tgagctgggt cggccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgcata gtggtggttag tatatactac 180

105

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaaacc tggtcacccg ctcctca 357

<210> 142
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 142
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile 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 Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 143
 <211> 325
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 143
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtct gagggttagc agcaaattag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gctccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 144
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 144
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 145
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 145
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgccca tgacctgggt cggccaggct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt cgggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat gggttgagc tctggggcca aggggtccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 146
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 146
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 147
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

108

<220>
<223> Sintética

<400> 152
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 153
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 153
gacatcgtgt tgaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339

<210> 154
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 154
Asp Ile Val Leu 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 Tyr Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser 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 Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 155
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

110

<400> 160
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 161
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 161
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 162
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 162
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 163
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 163
gacatcgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagta gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120

11

tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggttgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 164
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 Tyr Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser 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 Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 165
<211> 373
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 165
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat gggttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373

<210> 166
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 166
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

112

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 Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 167
<211> 337
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 167
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccggtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 168
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 Tyr Ser
20 25 30
Ile 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 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 169
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

113

<220>
<223> Sintética

<400> 169
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac gggttggagc tctgggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 170
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 170
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 171
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 171
ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 172
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

115

<400> 177
gatattgtga tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatcttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 178
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 178
Asp Ile Val 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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 179
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 179
caggacatta gcaattat 18

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 180
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 181
<211> 9

116

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 181
gctgcatcc

9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 182
Ala Ala Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 183
caaaagtata acagtgtccc gtacact

27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 184
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 185
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 185
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgagggggccg gtccaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300

117

ctctccataa caattgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 186
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 186
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 187
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 187
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatcttg cctggtatca gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtaacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 188
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 188
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

```

      35              40              45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50              55              60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65              70              75              80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
      85              90              95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
      100              105

```

<210> 189
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

```

<400> 189
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60
tctgtgtcag cctctggatt cacctttaga gactatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac gggttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacctct cct 373

```

<210> 190
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

```

<400> 190
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1              5              10              15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp 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 Asn 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
      100              105              110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
      115              120

```

<210> 191
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 191

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 192

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

<210> 193

<211> 355

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 193

```
gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
accggggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355
```

<210> 194

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

120

<400> 194
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 195
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 195
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 197
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 197
cttagtcgga caagtgtcag tata 24

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

121

<223> Sintética

<400> 198

Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile
1 5

<210> 199

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 199

gcaaaatggg ggacccgggg gtattttgac tac 33

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 200

Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 201

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 201

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaaactcct gatcaatggt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggcgaccaa ac 322

<210> 202

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 202

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
20 25 30

122

Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35						40					45			
Asn	Val	Ala	Ser	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70						75				80	
Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Ile
			85					90						95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Ala	Thr	Lys					
			100					105							

<210> 203
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 203
 caggatatta gtatttgg

18

<210> 204
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 204
 Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 1 5

<210> 205
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 205
 gttgcatcc

9

<210> 206
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 206
 Val Ala Ser
 1

123

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 207
caacaggcta acagtttccc gatcacc

27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 208
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 209
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 209
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggg attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355

<210> 210
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 210
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

124

				85						90						95			
Ala	Lys	Trp	Gly	Thr	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
			100					105					110						
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser														
			115																

<210> 211
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 211
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagagtcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
 gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 212
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

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

<210> 213
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 213
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caoctttgat gattatgcca tgcaactgggt cgggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180

125

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 214
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 214
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 215
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 215
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 216
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
20 25 30

126

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 217
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 217
 gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgccca tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccaggagggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
 gcagctcgtc ctactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
 tca 363

<210> 218
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 218
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ser 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 219
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

128

<220>

<223> Sintética

<400> 224

Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 225

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 225

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatatattag cctgggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 226

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 226

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

<210> 227

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 227

cagagtgtta gtagatat

18

130

<210> 233
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 233
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgcc a tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363

<210> 234
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 234
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ser 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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 235
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 235
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

(13)

<210> 236
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 236
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 237
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 237
gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgccca tgagctgggt cgcgcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctactggaa cttegatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363

<210> 238
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 238
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr 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 Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

132

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 Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 239
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 239
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 240
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 240
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 241
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 241

133

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 242
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 242
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys His Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 243
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 243
ggattcacct tcagtagtaa tggc 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
1 5

<210> 245

134

<211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 245
 atatcatatg atggaaataa tcaa 24

<210> 246
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 246
 Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
 1 5

<210> 247
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 247
 acaaaagcca tctctataag tggaacttac aactggttcg attcc 45

<210> 248
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 248
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser
 1 5 10 15

<210> 249
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 249
 gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

135

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 250
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 250
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 251
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 251
 cagagtgtta gcaggtac 18

<210> 252
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 252
 Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1 5

<210> 253
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

136

<400> 253
gatgcatcc

9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 254
Asp Ala Ser
1

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 255
caacagcgta gcaactggcc gctcact

27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 256
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 257
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 257
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttaca ctggttcgat tcctggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 258
<211> 122
<212> PRT

137

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 258

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

<210> 259

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 259

gaaattgtat	tgacacagtc	tccagccatc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtggttag	aggtacttag	cctggtacca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcatccaaca	gggccactgg	catcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtggggc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcaacag	cgtagcaact	ggccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tgagatcaa	acgg				324

<210> 260

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 260

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

138

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 261
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 261
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgtcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttacia ctggttcgat tcttggggcc agggaaccct gggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 262
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 262
 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 Asn
 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 Asn Asn Gln 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
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 263
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 263
 gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

139

```
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324
```

<210> 264
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 264

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

<210> 265
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Any amino acid

<400> 265

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5			

<210> 266
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

141

<210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(9)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 270
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 271
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 271
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

142

Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			245					250					255		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		260					265					270			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	275					280					285				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325					330							

<210> 272
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 272

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1			5					10					15		
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
		20					25					30			
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
	35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50				55				60						
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65				70					75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro
	100						105					110			
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
	115					120					125				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130				135						140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145				150					155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
			165					170					175		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
	180						185						190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
	195					200					205				
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210				215					220					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225				230					235					240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245					250					255		
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
	260						265					270			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
	275					280					285				
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				

143

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 273
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 273
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 274

144

<211> 207
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 274

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

<210> 275
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Macaca fascicularis

<400> 275

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/062168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal; BIOSIS, EMBASE, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/054606 A2 (REGENERON PHARMA [US]; STEVENS SEAN [US]; HUANG TAMMY T [US]; MARTIN J) 8 May 2008 (2008-05-08) the whole document	1-16
X	WO 01/92340 A2 (IMMUNEX CORP [US]; PLUENNEKE JOHN D [US] PLUENNEKE JOHN D [US]; IMMUNE) 6 December 2001 (2001-12-06) the whole document	1-16
X	WO 2005/047331 A2 (IMMUNEX CORP [US]; CARTER PAUL J [US]; ZHOU HONGXING [US]) 26 May 2005 (2005-05-26) the whole document	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2010

Date of mailing of the international search report

15/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ulbrecht, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/062168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008054606 A2	08-05-2008	AU 2007314522 A1	08-05-2008
		CA 2664343 A1	08-05-2008
		CR 10689 A	24-06-2009
		EP 2069403 A2	17-06-2009
		KR 20090088865 A	20-08-2009
		US 2010021476 A1	28-01-2010
		US 2008160035 A1	03-07-2008
WO 0192340 A2	06-12-2001	AU 7292501 A	11-12-2001
		CA 2409267 A1	06-12-2001
		EP 1283851 A2	19-02-2003
		MX PA02011682 A	14-05-2003
		US 2003124121 A1	03-07-2003
WO 2005047331 A2	26-05-2005	AU 2004290017 A1	26-05-2005
		BR PI0416603 A	30-01-2007
		CA 2543982 A1	26-05-2005
		CN 1886426 A	27-12-2006
		EC SP066526 A	10-10-2006
		EP 1692184 A2	23-08-2006
		IS 8432 A	26-04-2006
		JP 2007534306 T	29-11-2007
		KR 20060111464 A	27-10-2006
		MX PA06004853 A	06-07-2006
		NI 200600098 A	27-10-2006
		NZ 547588 A	31-05-2009
		US 2007274996 A1	29-11-2007
		US 2005112694 A1	26-05-2005
		ZA 200604605 A	30-01-2008

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07K 016/028	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 12/260,307	(32) Fecha 29/10/2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) JOEL H. MARTIN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 29/05/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/05/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/10/2009		N° publicación: WO 2010/053751 A1	
No. de solicitud PCT/US2009/062168			
(54) Titulo: ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA EL RECEPTOR IL-4 HUMANO			

Reivindicación(es):

1. Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a antígeno, que se une específicamente a receptor de interleucina-4 humano (hIL-4R) (SEC ID N° 274), que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en el que el anticuerpo o fragmento que se une a antígeno comprende:

(a) una HCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 162 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 164, caracterizada por una afinidad para hIL-4R (K_D) de aproximadamente 100 pM o menos;

(b) una HCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 18 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 20, caracterizada por una afinidad para hIL-4R (K_D) de aproximadamente 300 pM o menos o

(c) una HCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 210 y una LCVR con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 212, caracterizada por una afinidad para hIL-4R (K_D) de aproximadamente 50 pM o menos.

2. Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a antígeno, que se une específicamente a receptor de interleucina-4 humano (hIL-4R) (SEC ID N° 274), que comprende una región 3 que determina la complementariedad de cadena pesada (HCDR3) y una región 3 que determina la complementariedad de cadena ligera (LCDR3), en las que el anticuerpo o fragmento que se une a antígeno, comprende:

(a) una HCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 152 y una LCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 160;

(b) una HCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 8 y una LCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 16;

(c) una HCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 200 y una LCDR3 con una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 208;

3. Un anticuerpo o fragmento que se une a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a IL-4R humano, que comprende: región 1 (HCDR1), 2 (HCDR2), 3 (HCDR3) que

determina la complementariedad de cadena pesada y región 1 (LCDR1), 2 (LCDR2), 3 (LCDR3) que determina la complementariedad de cadena ligera, en las que:

HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEC ID N° 265), en la que X¹ = Gly; X² = Phe, X³ = Thr, X⁴ = Phe; X⁵ = Asp o Arg; X⁶ = Asp o Ser; X⁷ = Tyr y X⁸ = Ala o Gly;

HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEC ID N° 266), en la que X¹ = Ile o Leu; X² = Ser, X³ = Gly, Tyr o Arg, X⁴ = Ser, Asp o Thr; X⁵ = Gly o Ser; X⁶ = Gly, Ser o Val; X⁷ = Ser o Asn y X⁸ = Thr, Lys o Ile;

HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ - X¹⁰ - X¹¹ - X¹² - X¹³ - X¹⁴ - X¹⁵ - X¹⁶ - X¹⁷ - X¹⁸ (SEC ID N° 267), en la que X¹ = Ala; X² = Lys, X³ = Asp, Glu o Trp, X⁴ = Gly o Arg; X⁵ = Leu, Thr o Arg; X⁶ = Gly, Arg o Ser; X⁷ = Ile o Gly; X⁸ = Thr, Phe o Tyr; X⁹ = Ile, Asp o Phe, X¹⁰ = Arg, Tyr o Asp, X¹¹ = Pro, Tyr o ausente, X¹² = Arg o ausente, X¹³ = Tyr o ausente, X¹⁴ = Tyr o ausente, X¹⁵ = Gly o ausente, X¹⁶ = Leu o ausente, X¹⁷ = Asp o ausente y X¹⁸ = Val o ausente;

LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ - X¹⁰ - X¹¹ (SEC ID N° 268), en la que X¹ = Gln; X² = Asp, Ser o Val, X³ = Ile o Leu, X⁴ = Ser, Leu o Asn; X⁵ = Asn, Tyr o Ile, X⁶ = Trp, Ser o Tyr; X⁷ = Ile o ausente; X⁸ = Gly o ausente; X⁹ = Tyr o ausente; X¹⁰ = Asn o ausente y X¹¹ = Tyr o ausente;

LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula X¹ - X² - X³ (SEC ID N° 269), en la que X¹ = Leu, Ala o Val; X² = Ala o Gly y X³ = Ser y

LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ (SEC ID N° 270), en la que X¹ = Gln o Met, X² = Gln, X³ = Ala o Tyr, X⁴ = Leu o Asn; X⁵ = Gln o Ser, X⁶ = Thr, Phe o His; X⁷ = Pro; X⁸ = Tyr, Ile o Trp y X⁹ = Thr.

4. El anticuerpo o fragmento que se une a antígeno de la reivindicación 3, en el que las secuencias de aminoácidos CDR de cadena pesada y ligera (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), se seleccionan del grupo que consiste en:

(a) SEC ID N°: 148, 150, 152, 156, 158, 160;

(b) SEC ID N°: 4, 6, 8, 12, 14, 16 y

(c) SEC ID N°: 196, 198, 200, 204, 206, 208.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

149



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035400

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542114	15/04/2011	24.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051317- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 12:04:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

COLO: 16813-841-007-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 17:09:35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

150

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035422

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542114	15/04/2011	24.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: *** MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051317-00000-0000

Fecha: 2011-04-27 12:04:04

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR

Tra. 11 PATENTE IYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 152

CÓDIGO: 16813-841.007-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 17:09:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

(51)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035423

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542114	15/04/2011	24.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051317-00000-0000

Fecha: 2011-04-27 12:04:04

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 152

Código: 16813 - 841-007-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 17:09:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

152

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0038507

Bogotá D.C., Abril 25 de 2011 - 16:48:19

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431626576	25/04/2011	42.533.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00	160.000.00
				\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051317-00000-0000

Fecha: 2011-04-27 12:04:04

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 152

COLO: 16813-841-007-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 25 de 2011 - 16:48:27



No. 11-051317-00000-0000

Fecha: 2011-04-27 12:04:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

Decisión 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
REGENERON PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	11 051317
	Solicitud internacional	PCT/US2009/62168
	Fecha inicio fase nacional	29/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

E 0 9 7 3 0

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 JUN. 2011.
adpa11