Industria y Comercio

SUPERINTENDE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-108934- -00000-0000

Fecha: 2011-08-25 17:28:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1072

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "**PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-17**" .

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 39/395**

71. SOLICITANTE: **ABBOTT LABORATORIES** .

DOMICILIO: ABBOTT PARK, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA .

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

2011

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10).

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-108934- -00000-0000
Fecha: 2011-08-25 17:28:24 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1072

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ABBOTT LABORATORIES** Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Illinois, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: HSIEH, Chung-Ming; HUGUNING, Margaret; MURTAZA, Anwar; McRAE, Bradford, L.; KUTSKOVA, Yuliya; MEMMOTT, John, E.; PEREZ, Jennifer, M.; ZHONG, Suju; TARCSA, Edit; CLABBERS, Anca; WALLACE, Craig; BRYANT, Shaughn, H. y LEDDY, Mary, R. Dirección: 22 Olde Field Road, Newton, MA 02459; 7 Indian Path, North Grafton, Massachusetts 01536; 30 Treetop Park, Westborough, Massachusetts 01581; 84 Pleasant Street, Northborough, Massachusetts 01532; 183 Whitney Street, Northborough, Massachusetts 01532; 10 Cody Road, Framingham, Massachusetts 01701; 135 Longmeadow Avenue, Worcester, Massachusetts 01605; 10 Westport Drive, Shrewsbury, Massachusetts 01545; 1 Robin Circle, Westborough, Massachusetts 01581; 20 Haven Hill Road, Rutland, Massachusetts 01543; 27 James Road, Sterling, Massachusetts 01564; 30 Marble Street, Worcester, Massachusetts 01603 y 72 Peters Way, North Attleboro, Massachusetts 02760. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/026424 Fecha: 05/03/10

Publicación Internacional No. WO 2010/102251 A3 Fecha: 10/09/10

⑥ Título (54) **"PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-17"**

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 39/395

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	05/03/09	61/209,272

⑨ Comprobante de Pago No. 11-0062701 **Fecha:** 28 de Junio de 2011

1

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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.
- [ ] 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, opinión escrita y listado de secuencias.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062701

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:53:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A. NI 8.300.221.455

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999491	28/06/2011	21.073.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	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. 11-108934- -00000-0000

Fecha: 2011-08-25 17:28:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1072

2

ANEXO

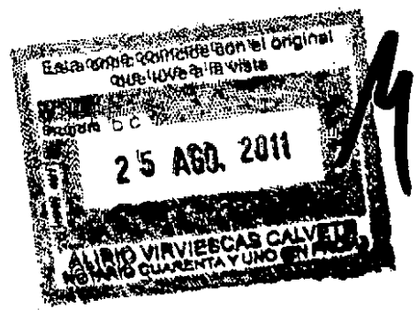
El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-16-324
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA ,y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o



demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de julio de 2004
(firma: ilegible)
Laura J. Schumacher
Vicepresidente, Secretaria y Asesor Legal General Asistente



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América)
Estado de) ss:
Condado de)

En este día 12 de julio de 2004, compareció Laura J. Schumacher, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que ella es I Vicepresidenta, Secretaria y Asesora de ABBOTT LABORATORIES, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Abbott Park, Condado de Lake, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Chicago, Estado de Illinois, con fecha 12 de septiembre de 2003, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

(firma: ilegible)
Notario Público

SELLO OFICIAL
Trina Lee Ruiz
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 6-11-2007



Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
3. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. el día 20 de julio de 2004
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S04VB11001
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma (ilegible)
    Jesse White
    Secretario de Estado
    Estado de Illinois

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de mayo de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
25 AGO. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS GALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

7

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by TRINA LEE RUIZ

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Springfield, Illinois

6. JULY 20, 2004

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S04VB11001

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D C
25 AGO. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N. PROP.)

I-168.2

2

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



The undersigned, **ABBOTT LABORATORIES,** a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of July, 2004

Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General Counsel

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
25 AGO. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

1a

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
Hoy 12 de Julio de 2004, compareció Laura J. Schumacher, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vice Presidenta, Secretaria y Asesora de **ABBOTT LABORATORIES,** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Abbott Park, Condado de Lake, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Chicago, Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of
On this 12th day of July, 2004, personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that she is the Vice President Secretary and Deputy General Counsel of **ABBOTT LABORATORIES,** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America, domiciled at the City of Abbott Park, County of Lake, State of Illinois, United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Illinois, United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Chicago, State of Illinois, under date of September 12, 2003, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

OFFICIAL SEAL
TRINA LEE RUIZ
NOTARY PUBLIC, STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES 6-11-2007

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
25 AGO. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: A61K 39/395
(22) Fecha de solicitud: 25-08-11	(71) Solicitante(s): **ABBOTT LABORATORIES.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 61/209,272 05-03-09 US	(72) Inventor(es): HSIEH, Chung-Ming; HUGUNING, Margaret; MURTAZA, Anwar; McRAE, Bradford, L.; KUTSKOVA, Yuliya; MEMMOTT, John, E.; PEREZ, Jennifer, M.; ZHONG, Suju; TARCSA, Edit; CLABBERS, Anca; WALLACE, Craig; BRYANT, Shaughn, H. y LEDDY, Mary, R.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-10-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05-03-10 No. de solicitud: ***PCT/US2010/026424***	(87) Publicación internacional Fecha: ***10-09-10*** No. publicación: ***WO 2010/102251 A3***

(54) Título:

PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-17

Resumen.-Reivindicación(es):

Sector: Industria farmacéutica y biotecnológica, específicamente composiciones médicas que comprenden anticuerpos.

Resumen-.

Se describen proteínas que se unen a IL-17 y/o IL-17F junto con su uso en la composición y métodos para el tratamiento, prevención y diagnóstico de enfermedades relacionadas con la IL-17 y para detectar IL-17 en células, tejidos, muestras y composiciones.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-08-11

(51) Clasificación Internacional: A61K 39/395

(71) Solicitante(s): **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es): HSIEH, Chung-ming; HUGUNING, Margaret; MURTAZA, Anwar; McRAE, Bradford, L.; KUTSKOVA, Yuliya; MEMMOTT, John, E.; PEREZ, Jennifer, M.; ZHONG, Suju; TARCSA, Edit; CLABBERS, Anca; WALLACE, Craig; BRYANT, Shaughn, H. y LEDDY, Mary, R.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	61/209,272	05-03-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-10-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-03-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/026424***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***10-09-10***
N° publicación: ***WO 2010/102251 A3***

(54) Título: **"PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-17"**

13

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-08-11
(51) Clasificación Internacional: A61K 39/395

(71) Solicitante(s): **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es): HSIEH, Chung-ming; HUGUNING, Margaret; MURTAZA, Anwar; McRAE, Bradford, L.; KUTSKOVA, Yuliya; MEMMOTT, John, E.; PEREZ, Jennifer, M.; ZHONG, Suju; TARCSA, Edit; CLABBERS, Anca; WALLACE, Craig; BRYANT, Shaughn, H. y LEDDY, Mary, R.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	61/209,272	05-03-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-10-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-03-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/026424***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***10-09-10***
No. Publicación : ***WO 2010/102251 A3***

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Titulo: "PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-17"

(57) **Resumen.-Reivindicación (es):**

Sector: Industria farmacéutica y biotecnológica, específicamente composiciones médicas que comprenden anticuerpos.

Resumen.-

Se describen proteínas que se unen a IL-17 y/o IL-17F junto con su uso en la composición y métodos para el tratamiento, prevención y diagnóstico de enfermedades relacionadas con la IL-17 y para detectar IL-17 en células, tejidos, muestras y composiciones.

14

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9831.WO.O1	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 10/26424	International filing date *(day/month/year)* 05 March 2010 (05.03.2010)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 05 March 2009 (05.03.2009)
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

   c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.

   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.

   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   ☐ as suggested by the applicant.

   ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

   ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/26424

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☒ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☒ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/26424

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 106-133, 145-147, and 177-187
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**********SEE EXTRA SHEET**********

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-69, wherein: claim 1 is limited to the CDR-H1 "DYEIH"; and wherein claims 2, 4, 6, 13, and 15 are limited to species which comprise the CDR-H1 "DYEIH" (see extra sheet for details)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/26424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/395 (2010.01)
USPC - 424/145.1
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)
IPC(8)-A61K 39/395 (2010.01)
USPC-424/145.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC-424/158.1; 530/388.23

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Patents; Google Scholar
IL-$, IL-17, IL-13, binding protein, antibody, chimeric, recombinant, humanized, crystallized, expression vector, coli, cho, cos, cerevisiae, mammalian, sf9, inflamm$, glycosylation, antagonisy, inhibitory, function, neutralizing

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0196371 A1 (KUESTNER et al.) 23 August 2007 (23.08.2007) (para [0005], [0027]-[0034], [0042], [0043], [0085], [0086], [0143], [0144], [0156], [0164], [0181], [0186], [0205], [0233], [0262], [0291], [0292], [0299], [0319], [0365], [0366], [0376], [0412], [0455])	1-3, 16, and 23-69
Y --- A	WO 2007/080174 A2 (ASHMAN et al.) 19 July 2007 (19.07.2007) (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7,pg 19 para 2)	1-3, 16, and 23-69 --- 4-15, and 17-22
Y --- A	US 2008/0269467 A1 (ALLAN et al.) 30 October 2008 (30.10.2008) (para [0007]-[0028]) Table 2	1-3, 16, and 23-69 --- 4-15, and 17-22
Y	WO 2007/005608 A2 (LACY et al.) 11 January 2007 (11.01.2007) (pg 12 para 1, SEQ ID NO:2)	26
Y	WO 2002/072636 A2 (SHENOY et al.) 19 September 2002 (19.09.2002) (pg 1 ln 5-pg 2 ln 25; pg 8 ln 20-30; pg 9 ln 10-15; pg 21 ln 25-pg 22 ln 5)	32-36 and 54-57
A	US 2008/0219971 A1 (SMITH et al.) 11 September 2008 (11.09.2008) (para [0132], SEQ ID NO:34) 13, 14, and 17-22.	13, 14, and 17-22

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

* 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
09 September 2010 (09.09.2010)	27 SEP 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/26424

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2000/047625 A (SUNG et al.) 17 August 2000 (17.08.2000) (Fig. 6a. CDR2; pg 5 ln 15-20, SEQ ID NO: 22)	4-12, and 15
A	US 2007/0003567 A1 (PATERSON et al.) 04 January 2007 (04.01.2007) (Example 19, SEQ ID NO: 48) 4-12, and 15	4-12, and 15
A	WO 2004/110369 A2 (MCWHIRTER) 23 December 2004 (23.12.2004) (Claim 23, SEQ ID NO: 20) 4-12, and 15	4-12, and 15
A	SODERLIND et.al. Recombining germline-derived CDR sequences for creating diverse singleframework antibody libraries. Nature Biotechnology. August 2000. Vol 18, pages 852-856, especially the abstract and pg 852, col 2, para 1	1
A	YANG et al. CDR Walking Mutagenesis for the Affinity Maturation of a Potent Human Anti-HIV-1 Antibody Into the Picomolar Range. J. Mol. Biol. (1995) Vol 254, pages 392-403, especially the abstract and pg 393-394	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/26424

Continuation of Box No. III Lack of Unity:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to from a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-69, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. The first invention of Group I+ will be searched and includes a binding protein comprising the CDR-H1 "DYEIH" (CDR1 of SEQ ID NO: 26, 28, and 34), i.e. claims 1-69, wherein claim 1 is limited to the CDR-H1 "DYEIH" , wherein claim 2 is limited to residues 31-35 of SEQ ID NO:26; 28, or 34, wherein claims 4 and 6 are limited to VH7D7, VH6C6, or VH10F7, and wherein claims 13 and 15 are limited to SEQ ID NOS: 60 or 61. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group I+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art

Group II+: Claims 70-105, 134-144, 148-176, and 188-201, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group II+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons.

Group I+ and II+ share the technical feature of a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17. However, this does not represent an improvement over the the prior art. Allen et al. (US 2008/0269467) teach a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract).

Although the inventions of Group I+ further share the technical feature of claim 1, this also does not represent an improvement over the prior art as Allen et al. further teach claim 1, i.e. a binding protein comprising the CDR-L2 of SEQ ID NO:923 ("KVSNRFS" present in Fabs 1-94 of Table 3 on pg 23).

Although the first named invention of Group I+ shares, with certain other inventions of Group I+, the feature of a CDR-H1 comprising SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), this shared feature does not represent a special technical feature. Allen et al. teach a CDR-H1 consensus sequence, whorein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23), each as claimed by Applicant. Although Allen et al. do not teach an X3 residue as claimed, this shared X3 residue does not represent a significant structural element because X3 represents unrelated alternative residues (E or G) which do not belong to a recognized class of amino acid residues, i.e. they are not known as conservative substitutes.

Accordingly, unity of invention is lacking.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 September 2010 (10.09.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/102251 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/026424

(22) International Filing Date:
5 March 2010 (05.03.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/209,272 5 March 2009 (05.03.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HSIEH, Chung-Ming** [US/US]; 22 Olde Field Road, Newton, MA 02459 (US). **HUGUNIN, Margaret** [US/—]; 7 Indian Path, North Grafton, Massachusetts 01536 (US). **MURTAZA, Anwar** [US/—]; 30 Treetop Park, Westborough, Massachusetts 01581 (US). **McRAE, Bradford, L.** [US/—]; 84 Pleasant Street, Northborough, Massachusetts 01532 (US). **KUTSKOVA, Yuliya** [RU/—]; 183 Whitney Street, Northborough, Massachusetts 01532 (US). **MEMMOTT, John, E.** [US/—]; 10 Cody Road, Framingham, Massachusetts 01701 (US). **PEREZ, Jennifer, M.** [US/—]; 135 Longmeadow Avenue, Worcester, Massachusetts 01605 (US). **ZHONG, Suju** [US/—]; 10 Westport Drive, Shrewsbury, Massachusetts 01545 (US). **TARCSA, Edit** [US/—]; 1 Robin Circle, Westborough, Massachusetts 01581 (US). **CLABBERS, Anca** [US/—]; 20 Haven Hill Road, Rutland, Massachusetts 01543 (US). **WALLACE, Craig** [US/—]; 27 James Road, Sterling, Massachusetts 01564 (US). **BRYANT, Shaughn, H.** [US/—]; 30 Marble Street, Worcester, Massachusetts 01603 (US). **LEDDY, Mary, R.** [US/—]; 72 Peters Way, North Attleboro, Massachusetts 02760 (US).

(74) Agents: **YANKWICH, Leon, R.** et al.; Yankwich & Associates, P.C., 201 Broadway, Cambridge, MA 02139 (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, TH, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
25 November 2010

(54) Title: IL-17 BINDING PROTEINS

(57) Abstract: Proteins that bind IL- 17 and/or IL- 17F are described along with there use in composition and methods for treating, preventing, and diagnosing IL- 17 related diseases and for detecting IL-17 in cells, tissues, samples, and compositions.

WO 2010/102251 A3

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: LEON R. YANKWICH
YANKWICH & ASSOCIATES, P.C.
201 BROADWAY
CAMBRIDGE, MA 02139

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	27 SEP 2010
Applicant's or agent's file reference 9831.WO.01	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 10/26424	05 March 2010 (05.03.2010)	05 March 2009 (05.03.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 39/395 (2010.01)
USPC - 424/145.1

Applicant ABBOTT LABORATORIES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	09 September 2010 (09.09.2010)	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/26424

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☒ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☒ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US 10/26424

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 106-133, 145-147, and 177-187

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 106-133, 145-147, and 177-187 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 106-133, 145-147, and 177-187

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/26424

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the appicable time limit:

   ☐ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☒ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to from a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-69, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. The first invention of Group I+ will be searched and includes a binding protein comprising the CDR-H1 "DYEIH" (CDR1 of SEQ ID NO: 26, 28, and 34), i.e. claims 1-69, wherein claim 1 is limited to the CDR-H1 "DYEIH" , wherein claim 2 is limited to residues 31-35 of SEQ ID NO:26; 28, or 34, wherein claims 4 and 6 are limited to VH7D7, VH6C6, or VH10F7, and wherein claims 13 and 15 are limited to SEQ ID NOS: 60 or 61. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group I+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) havo a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art

Group II+: Claims 70-105, 134-144, 148-176, and 188-201, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group II+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons.

Group I+ and II+ share the technical feature of a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17. However, this does not represent an improvement over the the prior art. Allen et al. (US 2008/0269467) teach a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract).

Although the inventions of Group I+ further share the technical feature of claim 1, this also does not represent an improvement over the prior art as Allen et al. further teach claim 1, i.e. a binding protein comprising the CDR-L2 of SEQ ID NO:923 ("KVSNRFS" present in Fabs 1-94 of Table 3 on pg 23).
Although the first named invention of Group I+ shares, with certain other inventions of Group I+, the feature of a CDR-H1 comprising SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), this shared feature does not represent a special technical feature. Allen et al. teach a CDR-H1 consensus sequence, wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23), each as claimed by Applicant. Although Allen et al. do not teach an X3 residue as claimed, this shared X3 residue does not represent a significant structural element because X3 represents unrelated alternative residues (E or G) which do not belong to a recognized class of amino acid residues, i.e. they are not known as conservative substitutes.
Accordingly, unity of invention is lacking.

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1-69, limited to species which comprise the CDR-H1 "DYEIH"

Form PCT/ISA/237 (Box No. IV) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/26424

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-69	YES
	Claims	none	NO
Inventive step (IS)	Claims	4-16, and 17-22	YES
	Claims	1-3, 16, and 23-69	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-69	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-3, 16, 23-25, 27-31, 37-53, and 58-69, lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2008/0269467 A1 to Allan et al. (hereinafter "Allan") in view of US 2007/0196371 A1 to KUESTNER et al. (hereinafter "Kuestner"), in further view of WO 2007/080174 A2 to ASHMAN et al. (hereinafter "Ashman").

As per claim 1, Allan discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract), said antigen binding domain comprising a CDR-H1 of SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23; also see Fab# 80-87 and 89-106 of Table 2 for specific examples of CDR-H1 which comprises the claimed X1, X2, X4, and X5 residues). However, Allan does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH, i.e. does not teach that X3 can be E.

Kuestner discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (para [0005], [0181]), and further discloses that IL-17 and IL-13 are related cytokine mediating inflammatory processes which contribute to tissue and cell damage and diseases such as inflammatory bowel disease (para [0455]) but does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH.

Ashman discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-13 (pg 14 para 7), wherein said antigen binding domain comprises at least one CDR comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of: CDR-H1. X1 -X2-X3-X4,-X5 (SEQ ID NO: 919) , wherein; X1 is D ; X2 is Y; X3 is E ; X4 is I; X5 is H (pg 16, para 4, the CDRH1 of SEQ ID NO: 1; also see pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to provide the IL-17antibody of Allan and further to substitute X3 with E, as suggested by Kuestner and Ashman to obtain the invention as claimed. Given the finite number of residues in CDRs such as the CDR-H1 of Allan, it would have been well within the technical grasp of a skilled artisan to produce and test variants of the CDR-H1, such as single-residue mutants, with a reasonable expectation of success, as it was well known in the art to do so, for example, using phage display techniques. Further, one skilled in the art would have considered DYEIH as a possible CDR-H1 because it was known in the art, as taught by Ashman, albeit in an antibody which binds the related interleukin IL-13 and it was well known in the art that CDRs can be applied in binding proteins which bind distinct to antigens when combined with different CDRs and/or framework. One would have been motivated to do so in order to improve the capacity of the antibody to inhibit cytokine mediating inflammatory processes which contribute to tissue and cell damage and diseases such as inflammatory bowel disease, as taught by Kuestner.

As per claim 2, Ashman discloses wherein said at least one CDR comprises residues 31-35 of SEQ ID NO:26; (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35).

As per claim 3, Ashman discloses wherein said binding protein comprises at least 3 CDRs (pg 19 para 2).

As per claim 16, Kuestner discloses wherein the binding protein binds IL-17 (para [0005]).

As per claim 23, Kuestner discloses wherein said IL-1 7 binding protein construct further comprising a linker polypeptide or an immunoglobulin constant domain (para [0186]).

As per claim 24, Kuestner discloses wherein said binding protein is selected from the group consisting of; an immunoglobulin molecule (para [0181]), a monoclonal antibody (para [0181]), a chimeric antibody,(para [0186]) a CDR-grafted antibody (para [0230]), a humanized antibody (para [0230]), a Fab (para [0042]), or a scFv (para [0042]).

As per claim 25, Kuestner does not specify wherein said binding protein comprises a heavy chain immunoglobulin constant domain selected from the group consisting of; a human IgM constant domain, a human IgG 1 constant domain, a human IgG2 constant domain, a human IgG3 constant domain, a human IgG4 constant domain, a human IgE constant domain, and a human IgA constant domain. Constant domain fusions of all of these antibody classes were well known in the art and would have been obvious to one of ordinary skill in the art.

As per claim 27, Kuestner disclosese an IL-17 binding protein conjugate further comprising an agent selected from the group consisting of; an immunoadhesion molecule, a therapeutic agent, or an imaging agent (para [0085], [0086], [0233]).

As per claim 28, Kuestner discloses wherein said agent is an imaging agent selected from the group consisting of a radio label, an enzyme, a fluorescent label, a luminescent label, a bioluminescent label, a magnetic label, and biotin (para [0086]).

**********continued in supplemental box**********

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/26424

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box No. V. 2. Citations and explanations:

As per claim 29, Keustner does not specify wherein said imaging agent is a radiolabel selected from the group consisting of 3H, 14C, 35S, 90Y, 99Tc 111In, 125I, 131I, 177Lu, 166Ho, and 153Sm, but such labels would have been obvious to one of ordinary skill in the art because they were commonly employed radioisotope labels.

As per claim 30, Kuestner discloses wherein said agent is a therapeutic or cytotoxic agent is a toxin (para [0085]).

As per claim 31, Kuestner does not specify wherein said binding protein possesses a human glycosylation pattern, but does specify humanized antibodies to avoid immunological rejection of the protein. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to produce the antibody with a human glycosylation pattern to avoid immunological rejection in humans.

As per claim 37, Kuestner discloses an isolated nucleic acid encoding a binding protein amino acid sequence (para [0027]-[0034]).

As per claim 38, Kuestner discloses an isolated nucleic acid encoding an IL-17 binding protein construct amino acid sequence (para [0027] -[0034])..

As per claim 39, Kuestner discloses a vector comprising an isolated nucleic acid according to claim 37 or 38 (para [0143], [0144]).

As per claim 40, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said vector is selected from the group consisting of pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, and pBJ. PcDNA at least, was a well known and widely used expression vector, and would have been an obvious expression vector to one of ordinary skill in the art.

As per claim 41, Kuestner discloses a host cell comprising a vector (para [0164]).

As per claim 42, Kuestner discloses wherein said host cell is a prokaryotic cell (para [0164]).

As per claim 43, Kuestner discloses wherein said host cell is E. coli (para [0164]).

As per claim 44, Kuestner discloses wherein said host cell is a eukaryotic cell (para [0412]).

As per claim 45, Kuestner discloses wherein said eukaryotic cell is an animal cell, (para [0412]).

As per claim 46, Kuestner discloses wherein said eukaryotic cell is a mammalian cell, (para [0412]).

As per claim 47, Kuestner discloses wherein said host cell is a CHO cell (para [0376]).

As per claim 48, Kuestner discloses wherein said host cell is COS (para [0412]).

As per claim 49, Kuestner discloses wherein said host cell is a yeast cell (para [0365], [0366]).

As per claim 50, Kuestner discloses wherein said yeast cell is Saccharomyces cerevisiae (para [0365], [0366]])..

As per claim 51, Kuestner discloses wherein said host cell is an insect Sf9 cell (para [0156]).

As per claim 52, Kuestner discloses method of producing a protein capable of binding IL-17, comprising culturing a host cell in culture medium under conditions sufficient to produce a binding protein capable of binding IL-17 (para [0412]).

As per claim 53, Kuestner discloses protein produced according to the method (para [0412])

As per claim 58, Kuestner discloses pharmaceutical composition comprising the binding protein, and a pharmaceutically acceptable carrier (para [0043], [0205]).

As per claim 59, Kuestner discloses wherein said pharmaceutically acceptable carrier functions as adjuvant useful to increase the absorption or dispersion of said binding protein (para [0319], liposomes).

As per claim 60, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said adjuvant is hyaluronidase, but such an adjuvant would have been obvious to one of ordinary skill in the art because it was a well known and commercially available adjuvant as disclosed in the instant application (pg 132 in 20-30).

As per claim 61, Kuestner discloses at least one additional therapeutic agent for treating a disorder in which IL-17 activity is detrimental (para [0291], tacrolimus).

As per claim 62, Kuestner discloses wherein said additional agent is selected from the group consisting of: therapeutic agent, imaging agent, cytotoxic agent (para [0085], [0086]).

As per claim 63, Kuestner discloses a method for reducing human IL-17 activity comprising contacting human IL-17 with the binding protein of claim 1 such that human IL-17 activity is reduced (para [0291]).

----------Continued in Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/26424

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box No. V. 2. Citations and explanations:

As per claim 64, Kuestner discloses a method for reducing human IL-17 activity in a human subject suffering from a disorder in which IL-17 activity is detrimental, comprising administering to the human subject the binding protein of claim 1 such that human IL-17 activity in the human subject is reduced (para [0291]).

As per claim 65, Kuestner discloses a method for treating a subject for a disease or a disorder in which IL-17 activity is detrimental by administering to the subject the binding protein such that treatment is achieved (para [0291]).

As per claim 66, Kuestner discloses wherein said disorder is asthma (para [0292]).

As per claim 67, Kuestner discloses wherein said disorder is rheumatoid arthritis (para [0262]).

As per claim 68, Kuestner discloses a method of treating a patient suffering from a disorder in which IL-17 is detrimental comprising the step of administering the binding protein of claim I before, concurrent, or after the administration of a second agent, wherein the second agent is Il-1 1 (para [0299]).

As per claim 69, Kuestner discloses wherein said administering to the subject is by at least
one mode selected from subcutaneous, or intravenous (para [0299]).

Claim 26 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Allan in view of Kuestner and Ashman, and further in view of WO 2007/005608 A2 (LACY et al.).

As per claim 26, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses an immunoglobulin constant domain having an amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NO:3 SEQIDNO:4 SEQIDNO:5 and SEQ IDNO:6.
Lacy discloses humanised antibodies comprising an immunoglobulin constant domain having an amino acid sequence of: SEQ ID NO:3 (pg 12 para 1, SEQ ID NO:2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use the Ig constant domain taught by Lacy, in the binding proteins aught by Kuestner and Ashman, to obtain the invention as claimed, because it presents the binding activity in a human antibody context.

Claims 32-36 and 54-57, lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Allan inview of Kuestner and Ashman, and further in view of WO 2002/072636 A2 to SHENOY et al. (hereinafter "Shenoy").

As per claim 32, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said binding protein is a crystallized binding protein.
Shenoy discloses pharmaceutical compositions comprising crystallized binding proteins (pg 1 in 5-pg 2 in 25). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to produce the binding proteins taught by Kuestner and Ashman, in crystallized form, as taught by Shenoy, to obtain the invention as claimed, because it provides proteins in high concentration, stability and purity.

As per claim 33, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said IL-17 binding protein construct is a crystallized IL-17 binding protein construct.
Shenoy discloses pharmaceutical compositions comprising crystallized binding proteins (pg 1 in 5-pg 2 in 25). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to produce the binding proteins taught by Kuestner and Ashman, in crystallized form, as taught by Shenoy, to obtain the invention as claimed, because it provides proteins in high concentration, stability and purity.

As per claim 34, Shenoy discloses wherein said crystallized IL-17 binding protein construct is a carrier-free pharmaceutical controlled release crystallized IL-17 binding protein construct (pg 1 in 5-pg 2 in 25).

As per claim 35, Shenoy discloses wherein said IL-17 binding protein construct has a greater half life in vivo than the soluble counterpart of said IL-17 binding protein construct (pg 9 in 10-15).

As per claim 36, Shenoy discloses wherein said IL-17 binding protein construct retains biological activity (pg 8 in 20-30, antibodies are active upon dissolution).

As per claim 54, Shenoy discloses a composition for the release of a binding protein (pg 1 in 5-pg 2 in 25) said composition comprising: (a) a formulation, wherein said formulation comprises a crystallized binding protein, according to claim 33 (pg 1 in 5-pg 2 in 22), and an ingredient (pg 1 in 5-pg 2 in 22, excipient); and (b) at least one polymeric carrier (pg 1 in 5-pg 2 in 22).

As per claim 55, Shenoy discloses wherein said polymeric carrier is a polymer selected from one or more of the group consisting of: poly (acrylic acid), poly (cyanoacrylates), poly (amino acids), poly (anhydrides), poly (depsipeptide), poly (esters), poly (lactic acid), poly (lactic-co-glycolic acid) or PLGA, poly (bhydroxybutryate), poly (caprolactone), poly (dioxanone); poly (ethylene glycol), poly ((hydroxypropyl) methacrylamide, poly [(organo) phosphazene], poly (ortho esters), poly (vinyl alcohol), poly (vinylpyrrolidone), maleic anhydride- alkyl vinyl ether copolymers, pluronic polyols, albumin, alginate, cellulose and cellulose derivatives, collagen, fibrin, gelatin, hyaluronic acid, oligosaccharides, glycaminoglycans, sulfated polysaccharides, blends and copolymers thereof (pg 21 in 25-pg 22 in 5).

As per claim 56, Shenoy discloses wherein said ingredient is gelatin, (pg 22 in 5).

As per claim 57, Shenoy discloses a method for treating a mammal comprising the step of administering to the mammal an effective amount of the composition (pg 1 in 20-25).

----------Continued in Supplemental Box----------

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/26424

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box No. V. 2. Citations and explanations:

Claims 4-12, and 15 meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) because the prior art does not teach or fairly suggest the VH7D7, VH6C6, or VH10F7 CDR sets.

As per claim 4, Allan discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract), said antigen binding domain comprising a CDR-H1 of SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23; also see Fab# 80-87 and 89-106 of Table 2 for specific examples of CDR-H1 which comprises the claimed X1, X2, X4, and X5 residues). However, Allan does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH, i.e. does not teach that X3 can be E.

Ashman discloses VB 707 CDR-HI .residues 31-35 of SEQ ID NO :26 (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35) from the Vh7D7 set, but does not disclose wherein said at least 3 CDRs comprises a variable domain CDR set selected from the group consisting of:
VH 7D7/CDR Set
VB 707 CDR-HI .residues 31-35 of SEQ ID NO :26 (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35).
VB 707 CDR-H2 Residues 50-66 of SEQ IDNO:26
VB 707 CDR-H3 Residues 99-110 of SEQ IDNO:26

VH 6C6CDR Set.
VH.6C6.CDR-H1 Residues 31-35 of SEQ ID NO:28
VH.6C6.CDR-H2 Residues 50-66 of SEQ ID NO:28
VH.6C6.CDR-H3 Residues 99-108 of SEQ ID NO:28
or
VH 10F7 CDR set
VBI0F7 CDR-HI Residities 31-35 of SEQ ID NO:34
VBI0F7 CDR-H2 Residues 50-66 of SEQ ID NO:34
VBI0F7 CDR-H3 Residues 99-110 of SEQ ID NO:34

WO 2000/047625 A to SUNG et al. discloses a CDR2 sequence that is 63.5% identical to residues 50-66 of SEQ ID NO:26 (Fig. 6a. CDR2; pg 5 ln 15-20, SEQ ID NO: 22).
US 2007/0003557 A1 to PATERSON et al. discloses a CDR sequence 76.3% identical to Residues 99-108 of SEQ ID NO:28 (Example 19, SEQ ID NO: 48).
WO 2004/110369 A2 to MCWHIRTER discloses a CDR 74% identical to Residues 50-66 of SEQ ID NO:34 (Claim 23, SEQ ID NO: 20).
However, the prior art does not teach or fairly suggest any of the complete CDR sets which include DYEIH.

Claims 5-12 meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) for substantially the same reasons, because they depend from claim 4.

Claims 13, 14, and 17-22, meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) because the prior art does not teach or fairly suggest an amino acid sequence selected from the group consisting of:SEQ ID NO:60 or SEQ ID NO:61.

As per claim 13, Allan discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract), said antigen binding domain comprising a CDR-H1 of SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23; also see Fab# 80-87 and 89-106 of Table 2 for specific examples of CDR-H1 which comprises the claimed X1, X2, X4, and X5 residues). However, Allan does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH, i.e. does not teach that X3 can be E.

Ashman does not disclose wherein said binding protein comprises at least one variable domain having an amino acid sequence selected from the group consisting of:SEQ ID NO:60 or SEQ ID NO:61.
The closes prior art, US 2008/0219971 A1 to SMITH et al., merely discloses a humanized antibody 82% identical to SEQ ID NO: 60 (para [0132], SEQ ID NO:34).

Claims 14, and 17-22 meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) for substantially the same reasons, because they depend from claim 13.

Claims 1-69 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9831.WO.01	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US10/26424	International filing date *(day/month/year)* 05 March 2010 (05.03.2010)	Priority date *(day/month/year)* 05 March 2009 (05.03.2009)

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

IPC: A61K 39/395(2006.01)
USPC: 424/145.1

Applicant

ABBOTT LABORATORIES

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 11 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 0 sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____ , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I — Basis of the report
   - ☐ Box No. II — Priority
   - ☒ Box No. III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☒ Box No. IV — Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V — Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI — Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII — Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII — Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
01 October 2010 (01.10.2010)	02 February 2011 (02.02.2011)
Name and mailing address of the IPEA/ US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No.	Authorized officer Julie Burke Telephone No. 571-272-0512

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(April 2007)

INTERNATIONAL PRELIMINA. .EPORT ON PATENTABILITY

International lication No.
PCT/US10/26424

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **langunge**, this report is based on:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into English, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))

☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))

☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ the international application as originally filed/furnished

☒ the description:
pages 1-282 as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on
pages* NONE received by this Authority on

☒ the claims:
pages 283-332 as originally filed/furnished
pages* NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages* NONE received by this Authority on
pages* NONE received by this Authority on

☐ the drawings:
pages NONE as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on
pages* NONE received by this Authority on

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

☒ the description, pages NONE
☒ the claims, Nos. NONE
☒ the drawings, sheets/figs NONE
☒ the sequence listing (*specify*): NONE
☒ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): NONE

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages
☐ the claims, Nos.
☐ the drawings, sheets/figs
☐ the sequence listing (*specify*):
☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2(e)).

* *If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US10/26424

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 106-133, 145-147, and 177-187

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. ____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 106-133, 145-147, and 177-187 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. ____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 106-133, 145-147, and 177-187

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International Application No.
PCT/US10/26424

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ restricted the claims.

   ☐ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest, and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☒ neither restricted the claims nor paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

Please See Continuation Sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1-69, limited to species which comprise the CDR-H1 "DYEIH"

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International Application No.
PCT/US10/26424

Box No. V **Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-69	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 4-15 and 17-22	YES
	Claims 1-3, 16, and 23-69	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-69	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and Explanations (Rule 70.7)
Please See Continuation Sheet

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

IV. 3. This Authority considers that the requirement of unity of invention is accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is not complied with for the following reasons:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to from a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-69, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. The first invention of Group I+ will be searched and includes a binding protein comprising the CDR-H1 "DYEIH" (CDR1 of SEQ ID NO: 26, 28, and 34), i.e. claims 1-69, wherein claim 1 is limited to the CDR-H1 "DYEIH" , wherein claim 2 is limited to residues 31-35 of SEQ ID NO:26; 28, or 34, wherein claims 4 and 6 are limited to VH7D7, VH6C6, or VH10F7, and wherein claims 13 and 15 are limited to SEQ ID NOS: 60 or 61. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group I+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art

Group II+: Claims 70-105, 134-144, 148-176, and 188-201, drawn to a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17, a nucleic acid encoding the binding protein, vectors and cells comprising the nucleic acid, compositions comprising the binding proteins, methods of producing the binding protein, and methods of administering the binding protein. Due to the number of sequences in this application, the additional inventions of Group II+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art

3p

Supplemental Box

The groups listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons.

Group I+ and II+ share the technical feature of a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17. However, this does not represent an improvement over the the prior art. Allen et al. (US 2008/0269467) teach a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract).

Although the inventions of Group I+ further share the technical feature of claim 1, this also does not represent an improvement over the prior art as Allen et al. further teach claim 1, i.e. a binding protein comprising the CDR-L2 of SEQ ID NO:923 ("KVSNRFS" present in Fabs 1-94 of Table 3 on pg 23).
Although the first named invention of Group I+ shares, with certain other inventions of Group I+, the feature of a CDR-H1 comprising SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), this shared feature does not represent a special technical feature. Allen et al. teach a CDR-H1 consensus sequence, wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23), each as claimed by Applicant. Although Allen et al. do not teach an X3 residue as claimed, this shared X3 residue does not represent a significant structural element because X3 represents unrelated alternative residues (E or G) which do not belong to a recognized class of amino acid residues, i.e. they are not known as conservative substitutes.
Accordingly, unity of invention is lacking.

Claims 1-3, 16, 23-25, 27-31, 37-53, and 58-69, lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2008/0269467 A1 to Allan et al. (hereinafter "Allan") in view of US 2007/0196371 A1 to KUESTNER et al. (hereinafter "Kuestner"), in further view of WO 2007/080174 A2 to ASHMAN et al. (hereinafter "Ashman").

As per claim 1, Allan discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract), said antigen binding domain comprising a CDR-H1 of SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23; also see Fab# 80-87 and 89-106 of Table 2 for specific examples of CDR-H1 which comprises the claimed X1, X2, X4, and X5 residues). However, Allan does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH, i.e. does not teach that X3 can be E.

Kuestner discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (para [0005], [0181]), and further discloses that IL-17 and IL-13 are related cytokine mediating inflammatory processes which contribute to tissue and cell damage and diseases such as inflammatory bowel disease (para [0455]) but does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH.

Ashman discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-13 (pg 14 para 7), wherein said antigen binding domain comprises at least one CDR comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of: CDR-H1. X1 -X2-X3-X4,-X5 (SEQ ID NO: 919) , wherein; X1 is D ; X2 is Y; X3 is E ; X4 is I; X5 is H (pg 16, para 4, the CDRH1 of SEQ ID NO: 1; also see pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to provide the IL-17antibody of Allan and further to substitute X3 with E, as suggested by Kuestner and Ashman to obtain the invention as claimed. Given the finite number of residues in CDRs such as the CDR-H1 of Allan, it would have been well within the technical grasp of a skilled artisan to produce and test variants of the CDR-H1, such as single-residue mutants, with a reasonable expectation of success, as it was well known in the art to do so, for example, using phage display techniques. Further, one skilled in the art would have considered DYEIH as a possible CDR-H1 because it was known in the art, as taught by Ashman, albeit in an antibody which binds the related interleukin IL-13 and it was well known in the art that CDRs can be applied in binding proteins which bind distinct to antigens when combined with different CDRs and/or framework. One would have been motivated to do so in order to improve the capacity of the antibody to inhibit cytokine mediating inflammatory processes which contribute to tissue and cell damage and diseases such as inflammatory bowel disease, as taught by Kuestner.

As per claim 2, Ashman discloses wherein said at least one CDR comprises residues 31-35 of SEQ ID NO:26; (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35).

As per claim 3, Ashman discloses wherein said binding protein comprises at least 3 CDRs (pg 19 para 2).

As per claim 16, Kuestner discloses wherein the binding protein binds IL-17 (para [0005]).

Supplemental Box

As per claim 23, Kuestner discloses wherein said IL-1 7 binding protein construct further comprising a linker polypeptide or an immunoglobulin constant domain (para [0186]).

As per claim 24, Kuestner discloses wherein said binding protein is selected from the group consisting of; an immunoglobulin molecule (para [0181]), a monoclonal antibody (para [0181]), a chimeric antibody;(para [0186]) a CDR-grafted antibody (para [0230]), a humanized antibody (para [0230]), a Fab (para [0042]), or a scFv (para [0042]).

As per claim 25, Kuestner does not specify wherein said binding protein comprises a heavy chain immunoglobulin constant domain selected from the group consisting of; a human IgM constant domain, a human IgG 1 constant domain, a human IgG2 constant domain, a human IgG3 constant domain, a human IgG4 constant domain, a human IgE constant domain, and a human IgA constant domain. Constant domain fusions of all of these antibody classes were well known in the art and would have been obvious to one of ordinary skill in the art.

As per claim 27, Kuestner disclosese an IL-17 binding protein conjugate further comprising an agent selected from the group consisting of; an immunoadhesion molecule, a therapeutic agent, or an imaging agent (para [0085], [0086], [0233]).

As per claim 28, Kuestner discloses wherein said agent is an imaging agent selected from the group consisting of a radio label, an enzyme, a fluorescent label, a luminescent label, a bioluminescent label, a magnetic label, and biotin (para [0086]).

As per claim 29, Keustner does not specify wherein said imaging agent is a radiolabel selected from the group consisting of 3H, 14C, 35S, 90Y, 99Tc 111In, 125I, 131I, 177Lu, 166Ho, and 153Sm, but such labels would have been obvious to one of ordinary skill in the art because they were commonly employed radioisotope labels.

As per claim 30, Kuestner discloses wherein said agent is a therapeutic or cytotoxic agent is a toxin (para [0085]).

As per claim 31, Kuestner does not specify wherein said binding protein possesses a human glycosylation pattern, but does specify humanized antibodies to avoid immunological rejection of the protein. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to produce the antibody with a human glycosylation pattern to avoid immunological rejection in humans.

As per claim 37, Kuestner discloses an isolated nucleic acid encoding a binding protein amino acid sequence (para [0027]-[0034]).

As per claim 38, Kuestner discloses an isolated nucleic acid encoding an IL-17 binding protein construct amino acid sequence (para [0027]-[0034])..

As per claim 39, Kuestner discloses a vector comprising an isolated nucleic acid according to claim 37 or 38 (para [0143], [0144]).

As per claim 40, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said vector is selected from the group consisting of pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, and pBJ. PcDNA at least, was a well known and widely used expression vector, and would have been an obvious expression vector to one of ordinary skill in the art.

As per claim 41, Kuestner discloses a host cell comprising a vector (para [0164]).

As per claim 42, Kuestner discloses wherein said host cell is a prokaryotic cell (para [0164]).

As per claim 43, Kuestner discloses wherein said host cell is E. coli (para [0164]).

As per claim 44, Kuestner discloses wherein said host cell is a eukaryotic cell (para [0412]).

As per claim 45, Kuestner discloses wherein said eukaryotic cell is an animal cell, (para [0412]).

As per claim 46, Kuestner discloses wherein said eukaryotic cell is a mammalian cell, (para [0412]).

As per claim 47, Kuestner discloses wherein said host cell is a CHO cell (para [0376]).

As per claim 48, Kuestner discloses wherein said host cell is COS (para [0412]).

As per claim 49, Kuestner discloses wherein said host cell is a yeast cell (para [0365], [0366]).

As per claim 50, Kuestner discloses wherein said yeast cell is Saccharomyces cerevisiae (para [0365], [0366]])..

As per claim 51, Kuestner discloses wherein said host cell is an insect Sf9 cell (para [0156]).

Supplemental Box

As per claim 52, Kuestner discloses method of producing a protein capable of binding IL-17, comprising culturing a host cell in culture medium under conditions sufficient to produce a binding protein capable of binding IL-17 (para [0412]).

As per claim 53, Kuestner discloses protein produced according to the method (para [0412])

As per claim 58, Kuestner discloses pharmaceutical composition comprising the binding protein, and a pharmaceutically acceptable carrier (para [0043], [0205]).

As per claim 59, Kuestner discloses wherein said pharmaceutically acceptable carrier functions as adjuvant useful to increase the absorption or dispersion of said binding protein (para [0319], liposomes).

As per claim 60, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said adjuvant is hyaluronidase, but such an adjuvant would have been obvious to one of ordinary skill in the art because it was a well known and commercially available adjuvant as disclosed in the instant application (pg 132 ln 20-30).

As per claim 61, Kuestner discloses at least one additional therapeutic agent for treating a disorder in which IL-I 7 activity is detrimental (para [0291], tacrolimus).

As per claim 62, Kuestner discloses wherein said additional agent is selected from the group consisting of: therapeutic agent, imaging agent, cytotoxic agent (para [0085], [0086]).

As per claim 63, Kuestner discloses a method for reducing human IL-17 activity comprising contacting human IL-17 with the binding protein of claim 1 such that human IL-17 activity is reduced (para [0291]).

As per claim 64, Kuestner discloses a method for reducing human IL-17 activity in a human subject suffering from a disorder in which IL-17 activity is detrimental, comprising administering to the human subject the binding protein of claim 1 such that human IL-17 activity in the human subject is reduced (para [0291]).

As per claim 65, Kuestner discloses a method for treating a subject for a disease or a disorder in which IL-17 activity is detrimental by administering to the subject the binding protein such that treatment is achieved (para [0291]).

As per claim 66, Kuestner discloses wherein said disorder is asthma (para [0292]).

As per claim 67, Kuestner discloses wherein said disorder is rheumatoid arthritis (para [0262]).

As per claim 68, Kuestner discloses a method of treating a patient suffering from a disorder in which IL-17 is detrimental comprising the step of administering the binding protein of claim I before, concurrent, or after the administration of a second agent, wherein the second agent is Il-11 (para [0299]).

As per claim 69, Kuestner discloses wherein said administering to the subject is by at least one mode selected from subcutaneous, or intravenous (para [0299]).

Claim 26 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Allan in view of Kuestner and Ashman, and further in view of WO 2007/005608 A2 (LACY et al.).

As per claim 26, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses an immunoglobulin constant domain having an amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NO:3 SEQIDNO:4 SEQIDNO:5 and SEQ IDNO:6.
Lacy discloses humanised antibodies comprising an immunoglobulin constant domain having an amino acid sequence of: SEQ ID NO:3 (pg 12 para 1, SEQ ID NO:2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to use the Ig constant domain taught by Lacy, in the binding proteins aught by Kuestner and Ashman, to obtain the invention as claimed, because it presents the binding activity in a human antibody context.

Claims 32-36 and 54-57, lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Allan inview of Kuestner and Ashman, and further in view of WO 2002/072636 A2 to SHENOY et al. (hereinafter "Shenoy").

As per claim 32, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said binding protein is a crystallized binding protein.
Shenoy discloses pharmaceutical compositions comprising crystallized binding proteins (pg 1 ln 5-pg 2 ln 25). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to produce the binding proteins taught by Kuestner and Ashman, in crystallized form, as taught by Shenoy, to obtain the invention as claimed, because it provides proteins in high concentration, stability and purity.

As per claim 33, neither Allan, Kuestner, nor Ashman discloses wherein said IL-17 binding protein construct is a crystallized IL-17 binding protein construct.
Shenoy discloses pharmaceutical compositions comprising crystallized binding proteins (pg 1 ln 5-pg 2 ln 25). It would have been

Supplemental Box

obvious to one of ordinary skill in the art to produce the binding proteins taught by Kuestner and Ashman, in crystallized form, as taught by Shenoy, to obtain the invention as claimed, because it provides proteins in high concentration, stability and purity.

As per claim 34, Shenoy discloses wherein said crystallized IL-17 binding protein construct is a carrier-free pharmaceutical controlled release crystallized IL-17 binding protein construct (pg 1 ln 5-pg 2 ln 25).

As per claim 35, Shenoy discloses wherein said IL-17 binding protein construct has a greater half life in vivo than the soluble counterpart of said IL-17 binding protein construct (pg 9 ln 10-15).

As per claim 36, Shenoy discloses wherein said IL-17 binding protein construct retains biological activity (pg 8 ln 20-30, antibodies are active upon dissolution).

As per claim 54, Shenoy discloses a composition for the release of a binding protein (pg 1 ln 5-pg 2 ln 25) said composition comprising: (a) a formulation, wherein said formulation comprises a crystallized binding protein, according to claim 33 (pg 1 ln 5-pg 2 ln 22), and an ingredient (pg 1 ln 5-pg 2 ln 22, excipient); and (b) at least one polymeric carrier (pg 1 ln 5-pg 2 ln 22).

As per claim 55, Shenoy discloses wherein said polymeric carrier is a polymer selected from one or more of the group consisting of: poly (acrylic acid), poly (cyanoacrylates), poly (amino acids), poly (anhydrides), poly (depsipeptide), poly (esters), poly (lactic acid), poly (lactic-co-glycolic acid) or PLGA, poly (bhydroxybutryate), poly (caprolactone), poly (dioxanone); poly (ethylene glycol), poly ((hydroxypropyl) methacrylamide, poly [(organo)-phosphazene], poly (ortho esters), poly (vinyl alcohol), poly (vinylpyrrolidone), maleic anhydride- alkyl vinyl ether copolymers, pluronic polyols, albumin, alginate, cellulose and cellulose derivatives, collagen, fibrin, gelatin, hyaluronic acid, oligosaccharides, glycaminoglycans, sulfated polysaccharides, blends and copolymers thereof (pg 21 ln 25-pg 22 ln 5).

As per claim 56, Shenoy discloses wherein said ingredient is gelatin, (pg 22 ln 5).

As per claim 57, Shenoy discloses a method for treating a mammal comprising the step of administering to the mammal an effective amount of the composition (pg 1 ln 20-25).

Claims 4-12, and 15 meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) because the prior art does not teach or fairly suggest the VH7D7, VH6C6, or VH10F7 CDR sets.

As per claim 4, Allan discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract), said antigen binding domain comprising a CDR-H1 of SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23; also see Fab# 80-87 and 89-106 of Table 2 for specific examples of CDR-H1 which comprises the claimed X1, X2, X4, and X5 residues). However, Allan does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH, i.e. does not teach that X3 can be E.

Ashman discloses VB 707 CDR-H1 .residues 31-35 of SEQ ID NO :26 (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35) from the Vh7D7 set, but does not disclose wherein said at least 3 CDRs comprises a variable domain CDR set selected from the group consisting of:
VH 7D7/CDR Set
VB 707 CDR-H1 .residues 31-35 of SEQ ID NO :26 (pg 17 para 2, SEQ ID NO:7, residues 31-35).
VB 707 CDR-H2 Residues 50-66 of SEQ IDNO:26
VB 707 CDR-H3 Residues 99-110 of SEQ IDNO:26

VH 6C6CDR Set.
VH.6C6.CDR-H1 Residues 31-35 of SEQ ID NO:28
VH.6C6.CDR-H2 Residues 50-66 of SEQ ID NO:28
VH.6C6.CDR-H3 Residues 99-108 of SEQ ID NO:28
or
VH 10F7 CDR set
VBI0F7 CDR-H1 Residties 31-35 of SEQ ID NO:34
VBI0F7 CDR-H2 Residues 50-66 of SEQ ID NO:34
VBI0F7 CDR-H3 Residues 99-110 of SEQ ID NO:34

WO 2000/047625 A to SUNG et al. discloses a CDR2 sequence that is 63.5% identical to residues 50-66 of SEQ ID NO:26 (Fig. 6a. CDR2; pg 5 ln 15-20, SEQ ID NO: 22).
US 2007/0003567 A1 to PATERSON et al. discloses a CDR sequence 76.3% identical to Residues 99-108 of SEQ ID NO:28 (Example 19, SEQ ID NO: 48).
WO 2004/110369 A2 to MCWHIRTER discloses a CDR 74% identical to Residues 50-66 of SEQ ID NO:34 (Claim 23, SEQ ID NO: 20).
However, the prior art does not teach or fairly suggest any of the complete CDR sets which include DYEIH.

Claims 5-12 meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) for substantially the same reasons, because they depend from claim

Supplemental Box

4.

Claims 13, 14, and 17-22, meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) because the prior art does not teach or fairly suggest an amino acid sequence selected from the group consisting of:SEQ ID NO:60 or SEQ ID NO:61.

As per claim 13, Allan discloses a binding protein comprising an antigen binding domain capable of binding human IL-17 (abstract), said antigen binding domain comprising a CDR-H1 of SEQ ID NO: 919 (X1-X2-X3-X4-X5), wherein X1 (X6) may be D, X2 (X7) may be Y, X4 (X9) may be I, and X5 (X10) may be H (SEQ ID NO: 244 below Table 2 on pg 23; also see Fab# 80-87 and 89-106 of Table 2 for specific examples of CDR-H1 which comprises the claimed X1, X2, X4, and X5 residues). However, Allan does not teach that the CDR-H1 comprises DYEIH, i.e. does not teach that X3 can be E.

Ashman does not disclose wherein said binding protein comprises at least one variable domain having an amino acid sequence selected from the group consisting of:SEQ ID NO:60 or SEQ ID NO:61.
The closes prior art, US 2008/0219971 A1 to SMITH et al., merely discloses a humanized antibody 82% identical to SEQ ID NO: 60 (para [0132], SEQ ID NO:34).

Claims 14, and 17-22 meet the criteria set forth under PCT Article 33(2)-(3) for substantially the same reasons, because they depend from claim 13.

Claims 1-69 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

---------- NEW CITATIONS ----------

PROTEINAS DE UNIÓN A IL-17

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se describen proteínas que se unen a IL-17 y/o IL-17F junto con su uso en la composición y métodos para el tratamiento, prevención y diagnóstico de enfermedades relacionadas con la IL-17 y para detectar IL-17 en células, tejidos, muestras y composiciones.

SECTOR: Industria farmacéutica y biotecnológica, específicamente composiciones médicas que comprenden anticuerpos.

PROTEINAS DE UNIÓN A IL-17

Referencia con Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud es una solicitud no provisional que reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional US No. 61/209,272, presentada el 5 de Marzo de 2009.

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con proteínas de unión a IL-17, y específicamente a su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades inmunológicas agudas y crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, soriasis, esclerosis múltiple, y otras enfermedades autoinmunes.

Antecedentes de la Invención

La interleucina-17A (IL-17A, sinónimo de IL-17) es una citoquina producida del linaje TH17 de células T. La IL-17 fue originalmente designada "anígeno 8 asociado con CTL" (CTLA-8) cuando fue clonada de un hibridoma de célula T de un roedor e identificada como un proteína que tiene homología de secuencia de amino ácido con trece marcos abiertos de (ORF-13) del *herpesviurs saimiri*, un virus herpes γ que causa el linfoma de célula T en monos y conejos (Rouvier et al., *J. Immunol.*, 150 5445-5556 (1993); Yao et al., *Immunity*, 3: 811-821 (1995)). El equivalente humano de CTLA-8 fueposteriormente clonado y designado "IL-17" (Yao et al., *J. Immunol.*, 155(12): 5483-5486 (1995); Fossiez et al., *J. Exp. Med.*, 183(6): 2593-2603 (1996)). El gen humano para IL-17 codifica para un polipéptido de 155 amino ácidos que comprende una secuencia de señal de 19 amino ácidos y un dominio maduro de 132 amino ácidos.

La IL-17A humana es una glicoproteína con una M_r de 17,000 daltons (Spriggs et al., *J. Clin. Immunol.*, 17: 366-369 (1997)). La IL-17A puede existir ya sea como un homodímero o como un heterodímero complejado con la IL-17F homóloga para formar IL-17A/F heterodimérica. La IL-17F (IL-24, ML-1) comparte 55% de identidad de amino ácido con IL-17A. La IL-17A e IL-17F también comparten el mismo receptor (IL-17R), que está expresado en una

amplia variedad de células que incluyen células endoteliales vasculares, células T periféricas, células B, fibroblasto, células pulmonares, células mielomonocíticas, y células estromales de médula (Kolls et al., *Immunity*, 21: 467-476 (2004); Kawaguchi et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 114(6): 1267-1273 (2004); Moseley et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 14(2): 155-174 (2003)). Se han identificado homólogos de IL-17 adicionales (IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-E). Estos otros miembros de la familia cmparten menos del 30% de identidad de amino ácido con IL-17A (Kolls et al., 2004).

La IL-17A está involucrada en la inducción de respuestas proinflamatorias y induce o media la expresión de una variedad de otras citoquinas, factores, y mediadores incluyendo factor alfa de necrosis de tejido (TNF-α), IL-6, IL-8, IL-1β, factor estimulador de colonia de granulocito (G-CSF), prostaglandina E_2 (PGE_2), IL-10, IL-12, antagonista de IL-1R, factor inhibidor de leucemia, y estromelisina (Yao et al., *J. Immunol.*, 155(12): 5483-5486 (1995); Fossiez et al., *J. Exp. Med.*, 183(6): 2593-2603 (1996); Jovanovic et al., *J. Immunol.*, 160: 3513-3521 (1998); Teunissen et al., *J. Investig. Dermatol.*, 111: 645-649 (1998); Chabaud et al., *J. Immunol.*, 161: 409-414 (1998)). La IL-17 también incude el óxido nítrico en cromocitos y en explantos de osteoartritis humana (Shalom-Barak et al., *J. Biol. Chem.*, 273: 27467-27473 (1998); Attur et al., *Arthritis Rheum.*, 40: 1050-1053 (1997)).

Mediante este rol en la autoinmunidad mediada por célula T, la IL-17 induce la liberación de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento (como se anotó anteriormente), es un orquestador local importante de la acumulación de neutrófilo, y juega un papel en la destrucción de cartílago y hueso. Hay una evidencia creciente que dirigirse a la señalización de IL-17 podría probar ser útil en una variedad de enfermedades autoinmunes incluyendo artritis reumatoide (RA), soriasis, Enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (MS), enfermedad soriática, asma, y lupus (SLE) (ver, p.e., Aggarwal et al., *J. Leukoc. Biol.*, 71(1): 1-8 (2002); Lubberts et al., "Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion," *Arthritis Rheum.*, 50: 650-659 (2004)).

El rol patogénico del TNF en la artritis está bien establecido porque los antagonistas de TNF-α reducenla inflamación y limitan la progresión del daño

de cartílago y erosión de hueso en la enfermedad humana (van den Berg. "Anti-cytokine therapy in chronic destructive artritis," *Artritis Res.*, 3: 18-26 (2001)). Aunque los antagonistas de TNF han revolucionado la terapia de RA (artritis reumatoide por sus siglas en inglés), una porción significativa de pacientes no responden a estos fármacos adecuadamente. Los estudios preclínicos con TNF-α y IL-17 indican papeles independientes y superpuestos en la patofisiología de la artritis. Mientras que la IL-17 o TNF-α solos ejercen solamente efectos modestos en la expression del gen proinflamatorio, la combinación de IL-17 con TNF-α conduce a respuestas sinergísticas fuertes. Esta sinergia produce regulación ascendente de citoquinas (LeGrand et al., *Artritis Rheum.*, 44: 2078-2083 (2001)) y quimioquinas proinflamatorias (Chabaud et al., *J. Immunol.*, 167: 6015-6020 (2001)) y también en la inducción de destrucción de cartílago y hueso (Van Bezooijen et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 870-876 (2002)). Se ha mostrado la interacción entre TNF-α e IL-17 como un factor predictivo para la progression de daño de articulación en humanos en un estudio prospectivo de dos años en pacientes con RA (Kirkham et al., *Artritis Rheum.*, 54: 1122-1131 (2006)). Adicionalmente, los niveles de mARN de IL-17 se correlacionan pobremente con la expresión de TNF-α en la RA, indicando que el bloqueo de IL-17 podría complementar a los antagonistas de TNF-α para el tratamiento óptimo de la RA (Kohno et al., *Mod. Rheumatol.*, 18: 15-22 (2008)).

Aunque se ha descrito una variedad de anticuerpos a IL-17 en casi dos décadas de trabajo debido al descubrimiento de esta citoquina proinflamatoria crítica, permanence una necesidad de anticuerpos mejorados que puedan mediar oneutralizar efectivamente la actividad de IL-17 en la respuesta inflamatoria y los trastornos autoinmunes.

Resumen de la Invención

Esta invención se relaciona con proteínas que se unen a IL-17 (igual que "IL-17A"). Las proteínas de unión de la invención incluye, pero no se limitan a anticuerpos, porciones de unión a antígeno de los mismos, y proteínas de unión multiespecíficas, multivalentes tales como proteínas de unión DVD-Ig™ que se pueden unir a la IL-17 humana y otro objetivo, tal como TNF-α. La invención también provee métodos para preparar y usar las

proteínas de unión a IL-17 aquí descritas así como varias composiciones que se pueden usar en los métodos para detector la IL-17 en una muestra o en métodos de tratamiento o prevención de un trastorno en un individuo que está asociado con, o que se sospecha que está asociado con la actividad de IL-17. Las proteínas de unión aquí descritas se pueden unir al homodímero y/o heterodímeros de IL-17A humana de IL-17A y el homólogo IL-17F.

En un aspecto de la invención, se provee una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a la IL-17 humana, dicho dominio de unión a antígeno comprende al menos una CDR que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

CDR-H1. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5 (SEQ ID NO:919), en donde;
X_1 es D o S;
X_2 es Y;
X_3 es E o G;
X_4 es I, M, V, o F;
X_5 es H;

CDR-H2. 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} (SEQ ID NO:920), en donde;
X_1 es V;
X_2 es T, I, o N;
X_3 es D, H, o W;
X_4 es P o no está presente;
X_5 es E, G, o S;
X_6 es S, N, o D;
X_7 es G;
X_8 es G o T;
X_9 es T;
X_{10} es L, A, T, o F;
X_{11} es H o Y;
X_{12} es N;
X_{13} es P, Q, o S;
X_{14} es K, A, o N;
X_{15} es F o L;

X_{16} es D, K, o R; y
X_{17} es G, D, o S;

CDR-H3. $X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9–X_{10}–X_{11}–X_{12}$ (SEQ ID NO:921), en donde;
X_1 es Y, F, o D;
X_2 es Y, L, S, o G;
X_3 es K, T, R, o Y;
X_4 es Y o W;
X_5 es E, D, o I;
X_6 es S, G, o Y;
X_7 es F, Y, o T;
X_8 es Y, F, o M;
X_9 es G, T, o no está presente;
X_{10} es M o no está presente;
X_{11} es D; y
X_{12} es Y;

CDR-L1. $X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9–X_{10}–X_{11}–X_{12}–X_{13}–X_{14}–X_{15}–X_{16}$ (SEQ ID NO:922), en donde;
X_1 es S, K, o R;
X_2 es A o S;
X_3 es S;
X_4 es S o Q;
X_5 es S o no está presente;
X_6 es L o no está presente;
X_7 es V o no está presente;
X_8 es H o no está presente;
X_9 es S o no está presente;
X_{10} es S, N, o no está presente;
X_{11} es S, V, o G;
X_{12} es I, N, o S;
X_{13} es S, N, T, o I;
X_{14} es Y o D;
X_{15} es M, V, L, o I; y
X_{16} es C, A, H, Y, o G;

CDR-L2. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7 (SEQ ID NO:923), en donde;

X_1 es D, Y, K, A, o H;

X_2 es T, A, o V;

X_3 es S o F;

X_4 es K, N, o E;

X_5 es L o R;

X_6 es A, Y, o F; y

X_7 es S o T;

y

CDR-L3. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9 (SEQ ID NO:924), en donde;

X_1 es Q, S, o H;

X_2 es Q;

X_3 es R, D, S, o G;

X_4 es S, Y, o T;

X_5 es S, G, o H;

X_6 es Y, S, V, o A;

X_7 es P o no está presente;

X_8 es W, Y, o L; y

X_9 es T.

En una realización, una proteína de unión de acuerdo con la invención comprende al menos una CDR que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

residuos 31-35 de SEQ ID NO:26; residuos 50-66 de SEQ ID NO:26; residuos 99-110 de SEQ ID NO:26;

residuos 24-33 de SEQ ID NO:27; residuos 49-55 de SEQ ID NO:27; residuos 88-96 de SEQ ID NO:27;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:28; residuos 50-66 de SEQ ID NO:28; residuos 99-108 de SEQ ID NO:28;

residuos 24-34 de SEQ ID NO:29; residuos 50-56 de SEQ ID NO:29; residuos 89-97 de SEQ ID NO:29;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:30; residuos 50-66 de SEQ ID NO:30; residuos 99-108 de SEQ ID NO:30;

residuos 24-34 de SEQ ID NO:31; residuos 50-56 de SEQ ID NO:31; residuos 89-97 de SEQ ID NO:31;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:32; residuos 50-65 de SEQ ID NO:32; residuos 98-109 de SEQ ID NO:32;

residuos 24-39 de SEQ ID NO:33; residuos 55-61 de SEQ ID NO:33; residuos 94-101 de SEQ ID NO:33;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:34; Residuos 50-66 de SEQ ID NO:34; residuos 99-110 de SEQ ID NO:34;

residuos 24-33 de SEQ ID NO:35; residuos 49-55 de SEQ ID NO:35; residuos 88-96 de SEQ ID NO:35;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:36; residuos 50-66 de SEQ ID NO:36; residuos 99-108 de SEQ ID NO:36;

residuos 24-34 de SEQ ID NO:37; residuos 50-56 de SEQ ID NO:37; residuos 89-97 de SEQ ID NO:37;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:38; residuos 50-65 de SEQ ID NO:38; residuos 98-107 de SEQ ID NO:38;

residuos 24-39 de SEQ ID NO:39; residuos 55-61 de SEQ ID NO:39; y residuos 94-102 de SEQ ID NO:39.

En otra realización, una proteína de unión de IL-17 de la invención comprende al menos 3 CDRs descritas anteriormente.

En otra realización, una proteina de unión a IL-17 comprende al menos 3 CDRs seleccionadas de un conjunto de CDR de dominio variable que consiste de:

CONJUNTO DE CDR 7D7 DE VH	
VH 7D7 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:26
VH 7D7 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:26
VH 7D7 CDR-H3	Residuos 99-110 de SEQ ID NO:26
CONJUNTO DE CDR 7D7 DE VL	
VL 7D7 CDR-L1	Residuos 24-33 de SEQ ID NO:27
VL 7D7 CDR-L2	Residuos 49-55 de SEQ ID NO:27
VL 7D7 CDR-L3	Residuos 88-96 de SEQ ID NO:27
CONJUNTO DE CDR 6C6 de VH	
VH 6C6 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:28
VH 6C6 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:28
VH 6C6 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO:28
CONJUNTO DE CDR 6C6 de VL	
VL 6C6 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO:29
VL 6C6 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO:29
VL 6C6 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:29

CONJUNTO DE CDR 1D8 de VH	
VH 1D8 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:30
VH 1D8 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:30
VH 1D8 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO:30
CONJUNTO DE CDR 1D8 DE VL	
VL 1D8 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO:31
VL 1D8 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO:31
VL 1D8 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO:31
CONJUNTO DE CDR 8B12 de VH	
VH 8B12 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:32
VH 8B12 CDR-H2	Residuos 50-65 de SEQ ID NO:32
VH 8B12 CDR-H3	Residuos 98-109 de SEQ ID NO:32
CONJUNTO DE CDR 8B12 de VL	
VL 8B12 CDR-L1	Residuos 24-39 de SEQ ID NO:33
VL 8B12 CDR-L2	Residuos 55-61 de SEQ ID NO:33
VL 8B12 CDR-L3	Residuos 94-101 de SEQ ID NO:33
CONJUNTO DE CDR 10F7 de VH	
VH 10F7 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:34
VH 10F7 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:34
VH 10F7 CDR-H3	Residuos 99-110 de SEQ ID NO:34
CONJUNTO DE CDR 10F7 DE VH	
VL 10F7 CDR-L1	Residuos 24-33 de SEQ ID NO:35
VL 10F7 CDR-L2	Residuos 49-55 de SEQ ID NO:35
VL 10F7 CDR-L3	Residuos 88-96 de SEQ ID NO:35
CONJUNTO DE CDR 5C5 DE VH	
VH 5C5 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:36
VH 5C5 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:36
VH 5C5 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO:36
CONJUNTO DE CDR 5C5 DE VL	
VL 5C5 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO:37
VL 5C5 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO:37
VL 5C5 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO:37
CONJUNTO DE CDR 10G9 DE VH	
VH 10G9 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:38
VH 10G9 CDR-H2	Residuos 50-65 de SEQ ID NO:38
VH 10G9 CDR-H3	Residuos 98-107 de SEQ ID NO:38
CONJUNTO DE CDR 10G9 DE VL	
VL 10G9 CDR-L1	Residuos 24-39 de SEQ ID NO:39
VL 10G9 CDR-L2	Residuos 55-61 de SEQ ID NO:39
VL 10G9 CDR-L3	Residuos 94-102 de SEQ ID NO:39

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 puede comprender al menos dos conjuntos de CDR de dominio variable descritas anteriormente. Preferiblemente, los dos conjuntos de CDR de dominio variable se seleccionan del grupo que consiste de:

Conjunto de CDR 7D7 VH y conjunto de CDR 7D7 VL;
Conjunto de CDR 6C6 VH y Conjunto de CDR 6C6 VL;
Conjunto de CDR 1D8 VH y Conjunto de CDR 1D8 VL;
Conjunto de CDR 8B12 VH y Conjunto de CDR 8B12 VL;
Conjunto de CDR 10F7 VH y Conjunto de CDR 10F7 VL; y
Conjunto de CDR 5C5 Conjunto de CDR VH y Conjunto de CDR 5C5 VL; y
Conjunto de CDR 10G9 VH y Conjunto 10G9 VL.

En otra realización, una proteína de unión comprende una o más CDR descritas anteriormente, comprende además un marco aceptor humano. Preferiblemente, el marco humano comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO.:7	SEQ ID NO.:17
SEQ ID NO.:8	SEQ ID NO.:18
SEQ ID NO.:9	SEQ ID NO.:19
SEQ ID NO.:10	SEQ ID NO.:20
SEQ ID NO.:11	SEQ ID NO.:21
SEQ ID NO.:12	SEQ ID NO.:22
SEQ ID NO.:13	SEQ ID NO.:23
SEQ ID NO.:14	SEQ ID NO.:24 Y
SEQ ID NO.:15	SEQ ID NO.:25.
SEQ ID NO.:16	

Una proteína de unión a IL-17 puede comprender un marco acceptor humano que comprende al menos una sustitución de amino ácido de la Región de Marco, en donde la secuencia de amino ácido del marco es al menos 65% idéntica a la secuencia de dicho marco aceptor humano, y comprende al menos 70 residuos de amino ácido idénticos a dicho marco aceptor humano.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 comprende una region aceptora humana, en donde dicho marco aceptor comprende al menos una sustitución de amino ácido de región de marco en un residuo clave, dicho residuo clave se selecciona del grupo que consiste de:

un residuo adyacente a una CDR;

un residuo en sitio de glicosilación;
un residuo raro;
un residuo capaz de interactuar con IL-13 humana;
un residuo capaz de interactuar con una CDR;
un residuo canónico;
un residuo de contacto entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera;
un residuo dentro de una zona Vernier; y
un residuo en una region que se superpone entre una CDR1 de cadena pesada definida por Chothia y un primer marco de cadena definido por Kabat.

En una realización preferida, una proteína de unión a IL-17A puede comprender un residuo clave, en donde dicho residuo clave es seleccionado del grupo que consiste de: 2H, 4H, 24H, 26H, 27H, 29H, 34H, 35H, 37H, 39H, 44H, 45H, 47H, 48H, 49H, 50H, 51H, 58H, 59H, 60H, 63H, 67H, 69H, 71H, 73H, 76H, 78H, 91H, 93H, 94H, 2L, 4L, 25L, 29L, 27bL, 33L, 34L, 36L, 38L, 43L, 44L, 46L, 47L, 48L, 49L, 55L, 58L, 62L, 64L, 71L, 87L, 89L, 90L, 91L, 94L, 95L (todos numeración Kabat). Un subconjunto preferido de estos residuos para la humanización de anticuerpos a IL-17 consiste de 27H, 48H, 67H, 69H, 93H, 36L, 43L, 46L, 47L, 49L, 58L, 71L, y 87L.

En ya otra realización, una proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la invención comprende un dominio variable humano de consenso que es un dominio variable humano de consenso aquí descrito.

En una realización preferida, una proteína de unión a IL-17 comprende al menos un dominio variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:34
SEQ ID NO:60
SEQ ID NO:61
SEQ ID NO:62
SEQ ID NO:63
SEQ ID NO:64
SEQ ID NO:65
SEQ ID NO:66
SEQ ID NO:67
SEQ ID NO:68
SEQ ID NO:69
SEQ ID NO:70
SEQ ID NO.:71
SEQ ID NO.:72
SEQ ID NO.:73
SEQ ID NO.:74
SEQ ID NO.:75
SEQ ID NO.:76 Y
SEQ ID NO.:77.

Más preferiblemente, una proteína de unión a IL-17 aquí descrita comprende dos dominios variables, en donde dichos dos dominios variables tienen secuencias de amino ácido seleccionadas del grupo que consiste de;

SEQ ID NO:34 & SEQ ID NO:63,
SEQ ID NO:34 & SEQ ID NO:67,
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:35,
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:62,
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:63,
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:64,
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:65,
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:66
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:67,
SEQ ID NO.:60 & SEQ ID NO.:68,
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:35,
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:62,
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:63,
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:64,
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:65,
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:66,
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:67, Y
SEQ ID NO.:61 & SEQ ID NO.:68.

82

En otra realización, una proteína de unión aquí descrita comprende al menos un dominio variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:34
SEQ ID NO:60
SEQ ID NO:61
SEQ ID NO:62
SEQ ID NO:63
SEQ ID NO:64
SEQ ID NO:65
SEQ ID NO:66
SEQ ID NO:67
SEQ ID NO:68
SEQ ID NO:69
SEQ ID NO:70
SEQ ID NO.:71
SEQ ID NO.:72
SEQ ID NO.:73
SEQ ID NO.:74
SEQ ID NO.:75
SEQ ID NO.:76 Y
SEQ ID NO.:77.

En otra realización, una proteína de unión de la invención comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL-17 humana, dicho dominio de unión a antígeno comprende al menos una CDR que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

CDR-H1. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5 (SEQ ID NO:925), en donde;
X_1 es N, A, D, o S;
X_2 es Y, F, o L;
X_3 es G, D, o A;
X_4 es M o I; y
X_5 es H, D, o S;

CDR-H2. 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} (SEQ ID NO:926), en donde;
X_1 es V, W, o G;
X_2 es I, T, M, o F;
X_3 es S, N, T, o D;
X_4 es Y o P;
X_5 es D, N, o I;
X_6 es G, S, L, o E;

X_7 es S o G;
X_8 es N, T, o E;
X_9 es K, T, o A;
X_{10} es Y, G, N, o V;
X_{11} es Y o V;
X_{12} es A;
X_{13} es D, P, o Q;
X_{14} es S, K, o N;
X_{15} es V o F;
X_{16} es K, R, o Q; y
X_{17} es G;

CDR-H3. 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} (SEQ ID NO:927), en donde;
X_1 es V, S, E, o I;
X_2 es G, S, P, o R;
X_3 es A, E, N, o P;
X_4 es S, D, o W;
X_5 es G, E, F, o L;
X_6 es D, G, o W;
X_7 es Y, I, N, o G;
X_8 es Y, T, G, o A;
X_9 es Y o I;
X_{10} es S, G, o Y;
X_{11} es Y, F, o T;
X_{12} es G, T, o no está presente;
X_{13} es L, H, o no está presente;
X_{14} es H o no está presente;
X_{15} es F o no está presente;
X_{16} es D; y
X_{17} es V, N, o Y;

CDR-L1. 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} (SEQ ID NO:928), en donde;
X_1 es S, R, o K;
X_2 es G o A;
X_3 es S o D;

X_4 es N, K, o Q;

X_5 es S o no está presente;

X_6 es N o no está presente;

X_7 es I, L, N, o D;

X_8 es G o I;

X_9 es S, N, G, o D;

X_{10} es H, R, S, o D;

X_{11} es S, Y, A, o D;

X_{12} es V, A, L, o M; y

X_{13} es N, C, o H;

CDR-L2. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7 (SEQ ID NO:929), en donde;

X_1 es G, Q, Y, o E;

X_2 es I, D, o A;

X_3 es G, N, S, o T;

X_4 es Q, K, o T;

X_5 es R, S, o L;

X_6 es P, I, o V; y

X_7 es S o P;

y

CDR-L3. 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:930), en donde;

X_1 es A, Q, H, o L;

X_2 es T o Q;

X_3 es W, S, o H;

X_4 es D o T;

X_5 es D o S;

X_6 es S, T, L, o F;

X_7 es L, T, o P;

X_8 es G, H, o Y;

X_9 es G, S, o T;

X_{10} es Y o no está presente; y

X_{11} es V o no está presente;

una secuencia de amino ácido CDR-H1, una secuencia de amino ácido CDR-H2, y una secuencia de amino ácido CDR-H3 de cualquier región pesada variable (VH) de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, o Tabla 27; y

una secuencia de amino ácido CDR-L1, una secuencia de amino ácido CDR-L2, y una secuencia de amino ácido CDR-L3 de cualquier región ligera variable (VL) de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, o Tabla 27.

En una realización preferida, al menos una CDR de la proteína de unión a IL-17 descrita anteriormente, comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

residuos 31-35 de SEQ ID NO:40; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:40; residuos 99-103 de SEQ ID NO.:40;
residuos 23-35 de SEQ ID NO:41; residuos 51-57 de SEQ ID NO.:41; residuos 90-110 de SEQ ID NO.:41;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:42; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:42; residuos 99-103 de SEQ ID NO.:42;
residuos 23-35 de SEQ ID NO:43; residuos 51-57 de SEQ ID NO.:43; residuos 90-110 de SEQ ID NO.:43;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:44; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:44; residuos 99-101 de SEQ ID NO.:44;
residuos 23-35 de SEQ ID NO:45; residuos 51-57 de SEQ ID NO.:45; residuos 90-110 de SEQ ID NO.:45;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:46; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:46; residuos 99-115 de SEQ ID NO.:46;
residuos 24-34 de SEQ ID NO:47; residuos 50-56 de SEQ ID NO.:47; residuos 89-97 de SEQ ID NO.:47;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:48; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:48; residuos 99-101 de SEQ ID NO.:48;
residuos 24-34 de SEQ ID NO:49; residuos 50-56 de SEQ ID NO.:49; y residuos 89-97 de SEQ ID NO.:49;

una secuencia de amino ácido para una CDR-H1, una secuencia de amino ácido para una CDR-H2, y una secuencia de amino ácido para una CDR-H3 de una VH de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, o Tabla 27; y

una secuencia de amino ácido para una CDR-L1, una secuencia de amino ácido para una CDR-L2, y una secuencia de amino ácido para una CDR-L3 de un VL de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, o Tabla 27.

En otra realización, la proteína de unión a IL-17 de la invención comprende al menos 3 CDRs descritas anteriormente.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 de la invención comprende un dominio de unión a antígeno que comprende un V_H. Más preferiblemente, el V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 24, y una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 27.

En otra realización, la proteína de unión a IL-17 de la invención comprende un domino de unión a antígeno que comprende un V_L. Preferiblemente, el V_L comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 25, y una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 27.

En una realización adicional, la proteína de unión a IL-17 de la invención comprende un dominio de unión a antígeno que comprende un V_H y un V_L. En una realización preferida, el V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 24, y una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 27.

Más preferiblemente, el V_L de una proteína de unión a IL-17 de la invención comprende una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21,

una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 25, o una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 27 y el V_H comprende una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 24, o una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 27.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 aquí descrita, comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante de IgM humana; un dominio constante de IgG1 humana; un dominio constante de IgG2 humana; un dominio constante de IgG3 humana; un dominio constante de IgG4 humana; un dominio constante de IgE humana y un dominio constante de IgA humana. Preferiblemente, la region constante de inmunoglobulina de cadena pesada en un domino constante de IgG1 humana. Más preferiblemente, el dominio constante de IgG1 humana comprende secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 aquí descrita comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera es un dominio constante Ig kappa humano o un dominio constante Ig lambda humano. Un dominio constante Ig kappa humano comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:5. Un dominio constante Ig lambda humano preferido comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:6.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 aquí descrita es seleccionada del grupo que consiste de: una molécula de inmunoglobulina; un scFv; un anticuerpo monoclonal; un anticuerpo humano; un anticuerpo quimérico; un anticuerpo humanizado; un anticuerpo de dominio sencillo; un fragmento Fab; un fragmento Fab'; un F(ab')2; un Fv; y un Fv enlazado a disulfuro. En una realización preferida, la proteína de unión a IL-17 es un anticuerpo humano.

Otro aspecto de la invención es una proteína de unión capaz de unirse a IL-17 humana, en donde la proteína de unión comprende:

una región constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO: 4;

una region ligera constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO: 6;

una región pesada variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 24, o una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 27; y

una regiónligera variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 25, o una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 27.

Más preferiblemente, una proteína de unión de acuerdo con la invención es capaz de unirse a IL-17 humana y comprende:

una región pesada constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:3;

una región ligera constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:5;

una región pesada variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 24, o una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 27; y

una región ligera variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 23, una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 25, o una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 27.

En otro aspecto, la invención provee una proteína de unión de DVD-Ig™ multiespecífica, multivalente, que comprende una cadena de polipéptido, en

donde dicha cadena de polipéptido comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición no sea CH1;
X2 es una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde la proteína de unión es capaz de unirse a IL-17 humana y TNF-α;

en donde VD1 comprende una secuencia de amino ácido de una región pesada variable (VH) de un anticuerpo anti-TNF-α, en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:563, 573, 578, 593, 628, 638, 648, 658, 668, 678, 688, 698, 708, 718, 728, 738, 748, 758, 763, 773, 783, 793, 803, 813, 823, 833, 843, 853, 863, 873, y 883; y

en donde VD2 comprende la secuencia de amino ácido de una región VH de anticuerpo anti-IL-17, en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:565, 575, 580, 595, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 765, 775, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, y 885.

En una realización de la proteína de unión de DVD-Ig descrita anteriormente, VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882.

En otra realización, la invención provee una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente, que comprende una cadena de polipéptido, en donde dicha cadena de polipéptido comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;
C es un dominio constante de cadena ligera;

X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde la proteína de unión es capaz de unirse a IL-17 humana y TNF-α;

en donde VD1 comprende una secuencia de amino ácido de una región ligera variable (VL) de un anticuerpo anti-TNF-α, en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:568, 583, 588, 598, 603, 608, 613, 618, 623, 633, 643, 653, 663, 673, 683, 693, 703, 713, 723, 733, 743, 753, 768, 778, 788, 798, 808, 818, 828, 848, 858, 868, y 878; y

en donde VD2 comprende una secuencia de amino ácido de una región VL de anticuerpo anti-IL-17, en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:570, 585, 590, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 850, 860, 870, y 880.

En una realización de la proteína de unión de DVD-Ig descrita anteriormente, los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

En una realización preferida de una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita, n es 0.

En otra realización, la invención provee una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente que comprende cadenas de polipéptido primera y segunda, en donde dicha primera cadena de polipéptido comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;
C es un dominio constante de cadena pesada;

X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1; y
X2 es una region Fc; y

en donde dicha segunda cadena de polipéptido comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde la proteína de unión es capaz de unirse a IL-17 humana y TNF-α;

en donde dichos dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde dichos dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

En una realización preferida de una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente de acuerdo con la invención, X1 o X2 es una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs:888-918.

En otra realización, una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita comprende dos primeras cadenas de polipéptido y dos segundas cadenas de polipéptido.

62

En una realización de una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita, la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de la región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante. Preferiblemente, la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, y IgD.

En otra realización de una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita, que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, VD1 de la primera cadena de polipéptido y dicha VD1 de la segunda cadena de polipéptido se obtienen del mismo anticuerpo base primero y segundo, respectivamente, o porción de unión a antígeno del mismo.

En una realización de una proteína de unión de DVD-Ig de TNF-α e IL-17 aquí descrita, un ancituerpo anti-TNF-α base se une a TNF-α con una potencia diferente de la potencia con la cual un anticuerpo anti-IL-17 base se une a IL-17 humana.

En otra realización de una proteína DVD-Ig de unión a TNF-α e IL-17 aquí descrita, un anticuerpo anti-TNF-α base se une a TNF-α con una afinidad diferente de la afinicad con la cual dicho anticuerpo anti-IL-17 se une a IL-17 humana.

En otra realización de una proteína DVD-Ig de unión a TNF-α e IL-17 aquí descrita, un anticuerpo anti-TNF-α y dicho anticuerpo anti-IL-17 son seleccionados del grupo que consiste de un anticuerpo humano, un anticuerpo de CDR injertada, y un anticuerpo humanizado.

En otra realización, una proteína DVD-Ig de unión a TNF-α e IL-17 aquí descrita posee al menos una propiedad deseada exhibida por dicho anticuerpo anti-TNF-α o dicho anticuerpo anti-IL-17. Preferiblemente, la propiedad deseada es seleccionada de uno o más parámetros de anticuerpo. Más preferiblemente, los parámetros de anticuerpo son seleccionaos del grupo que consiste de de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítopo, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada en tejidos, y unión a antígeno ortóloga.

En otra realización, la invención provee una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente capaz de unirse a dos antígenos, que comprende cuatro cadenas de polipéptido, en donde dos cadenas de polipéptido comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1; y
X2 es una región Fc; y

en donde dos cadenas de polipéptido comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde los dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden la secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

En otra realización, la invención provee el método para producir una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita, que comprende cultivar una célula hospedera que porta un vector que comprende

un ácido nucleico aquí descrito en el medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión. Preferiblemente, 50%-75% de la proteína de unión producida de acuerdo con el método es una proteína de unión de DVD-Ig tetravalente específica dual aquí descrita. Más preferiblemente, 75%-90% de la proteína de unión producida de acuerdo con este método es una proteína de unión tetravalente específica dual. Incluso más preferiblemente, 90%-95% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

Otra realización de la invención es una proteína producida de acuerdo con el método descrito.

En otra realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión de DVD-Ig, multiespecífica, multivalente aquí descrita y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión de DVD-Ig, multiespecífica, multivalente comprende además al menos un agente adicional. Preferiblemente, el agente adicional es seleccionado del grupo que consiste de: agente terapéutico, agente de representación gráfica, agente citotóxico, inhibidores de angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de la molécula de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; marcador detectable o reportero; un antagonista de TNF; un antireumático; un relajante muscular, un narcótico, un fármaco anti-inflamatorio no esteroidal (AINE), un analgésico, un anestésico, un sendante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antisoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antisicótico, un estimulante, una medicación para asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, y un antagonista de citoquina.

Otra realización de la invención provee un método para tratar un sujeto para una enfermedad o un trastorno mediante la administración al sujeto de

una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita que se une a TNF-α e IL-17 de forma que se logra el tratamiento.

La invención también provee un método para generar una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita capaz de unirse a TNF-α e IL-17 humana, que comprende los pasos de:

a) obtener un primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capar de unirse a TNF-α;

b) obtener un segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a IL-17 humana;

c) construer primera y tercera cadenas de polipéptido que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n,

en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;

C es un dominio constante de cadena pesada;

X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; y

n es 0 o 1; y

d) construir segunda y cuarta cadenas de polipéptido que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho segundo anticuerpo base o unión a antígeno del mismo;

C es un dominio constante de cadena ligera;

X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y

n es 0 o 1; y

e) expresar dichas primera, segunda, tercera y cuarta cadenas de polipéptido;

de forma que se genera una proteína de unión de DVD-Ig capaz de unirse a TNF-α e IL-17 humana, en donde la proteína de unión es capaz de unirse a TNF-α e IL-17 humana;

en donde los dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: de SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

En otra realización del método descrito anteriormente, dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, son seleccionados del grupo que consiste de un anticuerpo humano, un anticuerpo de CDR injertada, y un anticuerpo humanizado.

En otra realización del método descrito anteriormente, dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, son seleccionados del grupo que consiste de un fragmento Fab, un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados mediante un pueden de disulfuro en una región bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un brazo sencillo de un anticuerpo, un fragmento dAb, una región determinante de complementariedad (CDR) asilada, un anticuerpo de cadena sencialla, y diacuerpos.

En otra realización del método, el primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo posee al menos una propiedad deseada exhibida por la proteína de unión de DVD-Ig.

En otra realización del método descrito anteriormente, el segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo posee al menos una propiedad deseada exhibida por la proteína de unión de DVD-Ig.

Preferiblemente, en el método descrito anteriormente, la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de una región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante. Más preferiblemente, la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, y IgD.

En otra realización, en un método descrito anteriormente, una propiedad deseada es seleccionada de uno o más parámetros de anticuerpo del primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo.

En otra realización, en un método descrito anteriormente, una propiedad deseada es seleccionada de uno o más parámetros del segundo anticuerpo base.

Preferiblemente, dichos parámetros de anticuerpo son seleccionados del grupo que consiste de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítopo, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada en tejido, y unión a antígeno ortóloga.

En otra realización del método descrito anteriormente, el primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una afinidad diferente a la afinidad con la cual dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une adicho segundo antígeno.

En otra realización, el primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una potencia diferente

a la potencia con la cual dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une a dicho segundo antígeno.

En otra realización, la invención provee un método para generar una proteína de unión de DVD-Ig capaz de unirse a TNF-α e IL-17 humana con propiedades deseadas que comprenden los pasos de

a) obtener un primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a TNF-α y que posee al menos una propiedad deseada exhibida por la Inmunoglobilina de Dominio Variable Dual;

b) obtener un segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a IL-17 humana y que posee al menos una propiedad deseada exhibida por la Inmunoglobilina de Dominio Variable Dual;

c) construir las cadenas de polipéptido primera y tercera que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 es una región Fc; y
n es 0 o 1;

d) construir las cadenas de polipéptido segunda y cuarta que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

e) expresar dichas primera, segunda, tercera y cuarta cadenas de polipéptido;

de forma que se genera una DVD-Ig de unión capaz de unirse a dicho TNF-α e IL-17 humana con propiedades deseadas,

en donde los dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: de SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 aquí descrita se une a IL-17 humana y es capaz de modular una función biológica de IL-17.

La invención también provee una proteína de unión neutralizante, en donde la proteína de unión neutralizante comprende una proteína de unión a IL-17 como se describió anteriormente, y en donde dicha proteína de unión neutralizante es capaz de neutralizar IL-17.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 neutralizante de acuerdo con la invención, se une a IL-17 humana seleccionada del grupo que

consiste de pro-IL-17 humana; IL-17 humana madura, e IL-17 humana truncada.

Preferiblemente, una proteína de unión a IL-17 neutralizante aquí descrita disminuye la capacidad de la IL-17 a unirse a su receptor. Incluso más preferiblemente, una proteína de unión a IL-17 neutralizante disminuye la capacidad de la pro-IL-17 humana, IL-17 humana madura, o una IL-17 humana truncada para unirse al receptor de IL-17.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 neutralizante aquí descrita, es capaz de reducir una o más de las actividades biológicas de IL-17 seleccionadas del grupo que consiste de: modulación de Th1; modulación de Th2; modulación de Nk; modulación de neutrófilo; modulación del linaje monocito-macrófago; modulación de neutrófilo; modulación de eosinófilo; modulación de células B; modulación de citoquina; modulación de quimioquina; modulación de molécula de adhesión; y modulación del reclutamiento de célula.

Preferiblemente, una proteína de unión a IL-17 de la invención tiene una constante de velocidad de asociación (K_{on}) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6M^{-1}s^{-1}$; medida mediante resonancia de plasmón superficial.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 tiene una constante de velocidad de disociación (K_{off}) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y máximo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, medida mediante resonancia de plasmón superficial.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 de la invención tiene una constante de disociación (K_D) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8}M; máximo aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y máximo 10^{-13} M.

Otro aspecto de la invención provee un constructor de proteína de unión a IL-17 que comprende una proteína de unión a IL-17 aquí descrita y comprende además un polipéptido o un dominio constante de inmunoglobulina enlazante. Constructos de proteína de unión a IL-17 preferidos de la invención comprenden una proteína de unión a IL-17 seleccionada del grupo que consiste de

una molécula de inmunoglobulina,
un anticuerpo monoclonal,
un anticuerpo quimérico,
un anticuerpo de CDR injertada,
un anticuerpo humanizado,
un Fab,
un Fab',
un F(ab')2,
un Fv,
un Fv enlazado a disulfuro,
un scFv,
un anticuerpo de dominio sencillo,
un diacuerpo,
un anticuerpo multiespecífico,
un anticuerpo especifico dual,
un anticuerpo biespecífico, y
una DVD-Ig™.

En una realización preferida, un constructor de proteína de unión a IL-17 de la invención comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de:

un dominio constante de IgM humana, un dominio constante de IgG4 humana,
un dominio constante de IgG1 humana, un dominio constante de IgE humana,
un dominio constante de IgG2 humana, y
un dominio constante de IgG3 humana, un dominio constante de IgA humana.

En ya otra realización, un constructo de proteína de unión a IL-17 comprende un dominio constante de inmunoglobulina que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:3
SEQ ID NO:4
SEQ ID NO:5
y
SEQ ID NO:6.

En otra realización, un constructo de proteína de unión a IL-17 aquí descrita tiene una vida media in vivo mayor que la contraparte soluble de dicho constructor de proteína de unión a IL-17.

Otro aspecto de la invención provee un conjugado de proteína de unión a IL-17 que comprende un constructor de proteína de unión a IL-17, en donde el conjugado de proteína de unión a IL-17 comprende además un agente seleccionado del grupo que consiste de: una molécula de inmunoadhesión, un agente de obtención de imágenes, un agente terapéutico, y un agente citotóxico.

Agentes de representación gráfica preferidos útiles para peparar los conjugados de proteína de unión a IL-17 y en otros aspectos de la invención incluyen, pero no se limitan a, un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminescente, un marcador bioluminescente, un marcador magnético, y biotina.

Radiomarcadores preferidos útiles en la invención incluyen, perono se limitan a aquellos seleccionados del grupo que consiste de: ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, y ^{153}Sm.

En otra realización, un conjugado de proteína de unión a IL-17 de la invención comprende un agente terapéutico o citotóxico seleccionado del grupo que consiste de un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.

En otra realización, las proteínas de unión aquí descritas poseen un patrón de glicosilación humano.

En otra realización, una proteína de unión a IL-17 aquí descrita, incluyendo constructos de proteína de unión a IL-17 y conjugados de proteína de unión a IL-17, pueden estar en la forma de una proteína de unión cristalizada. Las formas cristalinas preferidas retienen al menos algo, y preferiblemente esencialmente toda la actividad biológica de la forma no cristalizada de una proteína de unión a IL-17 aquí descrita. Tales formas

cristalinzas pueden usarse también como proteínas de unión a IL-17 cristalizadas farmacéuticas de liberación controlada, libres de vehículo.

En otra realización, la invención provee ácidos nucleicos aislados que codifican para proteínas de unión a IL-17, incluyendo constructos de proteína de unión, aquí descritos. Tales ácidos nucleicos pueden ser insertados en un vector para llevar a cabo diferentes análisis genéticos y técnicas recombinantes para expresar, caracterizar o mejorar una o más propiedades de una proteína de unión a IL-17 aquí descrita. Los vectores preferidos para clonar ácidos nucleicos que codifican para las proteínas de unión aquí descritas incluyen, pero no se limitan a, pcADN, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, y pBJ.

La invención también provee una célula hospedera que comprende un vector que comprende un ácido nucleico que codifica para una proteína de unión aquí descrita. Las células hospederas útiles en la invención pueden ser procarióticoas o eucarióticas. Una célula hospedera procariótica preferida es *Escherichia coli.* Las células eucarióticas útiles como células hospederas en la invención incluyen célula de protisto, célula animal, célula de planta, y célula fúngica.

Una célula fúngica preferida en una célula de levadura, incluyendo *Saccharomyces cerevisiae.*

Una célula animal preferida útil como un célula hospedera de acuerdo con la invención incluye, pero no se limita a, una célula mamífera, una célula aviar y una célula de insecto. Células mamíferas preferidas incluyen células CHO y COS. Una célula de insecto útil como una célula hospedera de acuerdo con la invención es una célula Sf9 de insecto.

Un vector puede comprender un ácido nucleico que codifica para una proteína de unión a IL-17 aquí descrita, en la cual el ácido nucleico está operablemente enlazado a secuencias transcipcionales y/o transnacionales apropiadas que permiten la expresión de la proteína de unión en una célula hospedera particular que porta el vector.

En otro aspecto, la invención provee un método para producir una proteína de unión a IL-17 que comprende cultivar una célula hospedera que comprende un vector que codifica para la proteína de unión a IL-17 en medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión capaz de unirse a IL-17. La proteína así producida puede ser aislada y usada en varias composiciones y métodos aquí descritos.

Las composiciones de la invención incluyen una composición para la liberación de una proteína de unión, dicha composición comprende:

(a) una formulación, en donde dicha formulación comprende una proteína de unión cristalizada, aquí descrita, y un ingrediente; y
(b) al menos un vehículo polimérico.

Vehículos poliméricos preferidos útiles en las composiciones de la invención incluyen, sin limitación, uno o más del grupo que consiste de: poli (ácido acrílico), poli (cianoacrilatos), poli (amino ácidos), poli (anhídridos), poli (depsipéptido), poli (ésteres), poli (ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli (b-hidroxibutirato), poli (caprolactona), poli (dioxanona); poli (etilen glicol), poli ((hidroxipropil) metacrilamida, poli [(organo) fosfazeno], poli (orto ésteres), poli (vinil alcohol), poli (vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maléico – alquil vinil éter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, mezclas y copolímeros de los mismos.

En otro aspecto, un ingrediente de una composición de la invención se selecciona del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil-α-ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.

En ya otra realización, la invención provee un método para tratar un mamífero que comprende el paso de administrar al mamífero una cantidad efectiva de una composición aquí descrita.

La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de unión a IL-17 aquí descrita y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo farmacéuticamente aceptable

también puede servir como un adyuvante para aumentar la absorción o dispersión de la proteína de unión a IL-17 en una composición de la invención. Un adyuvante preferido es hialuronidasa.

En otra realización, una composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico adicional para tratar un trastorno en el cual la actividad de IL-17 es perjudicial.

En otra realización, la invención provee un método para reducir la actividad de IL-17 humana que comprende contactar la IL-17 humana con una proteína de unión a IL-17 aquí descrita de forma que la actividad de la IL-17 humana es reducida.

En otra realización, una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a IL-17 aquí descrita, comprende al menos un agente adicional. Preferiblemente, el agente adicional es seleccionado del grupo que consiste de: agente terapéutico, agente de representación gráfica, agente citotóxico, inhibidores de angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de moléculas de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; marcador o reportero detectable; un antagonista de TNF; un antireumático; un relajante muscular, un narcótico, un fármaco anti-inflamatorio no esteroidal (AINE), un analgésico, un anestésico, un sendante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antisoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antisicótico, un estimulante, una medicación para asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, y un antagonista de citoquina.

Otra realización de la invención provee un método para tratar un sujeto por una enfermedad o trastorno mediante la administración al sujeto de una proteína de unión de DVD-Ig multiespecífica, multivalente aquí descrita, que se une a TNF-α e IL-17 de forma que se logra el tratamiento.

En otra realización, se puede tratar un trastorno mediante un método de la invención que comprende administrar a un sujeto una proteína de unión a IL-17 aquí descrita, que se selecciona del grupo que comprende artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis soriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus insulino dependiente, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, soriasis, dermatitis escleroderma, enfermedad de injerto versus hospedero, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad immune aguda o crónica asociada con transplante de órgano, sarcoidosis, aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, uveítis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasíticas, síndrome de inmunodeficiencia adqurido, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignancias, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad de Addison, deficiencia poliglandular esporádica tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de distrés respiratorio del adulto (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía soriática, artropatía colítica ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonela, espondiloartopatía, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollar autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis mialgica/Enfermedad del Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de célula gigante, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades Relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis B, Hepatitis C, inmunodeficiencia variada común (hipogamaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla ovaria, falla ovaria prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedad de tejido conectivo,

enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármaco, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrante linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (autoinmune clásica o hepatitis lupoide), hepatitis autoimmune tipo-2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), hipoglicemia mediada autoimmune, resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad immune aguda asociada con transplante de órgano, enfermedad immune crónica asociada con transplante de órgano, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, soriasis tipo 1, soriasis tipo 2, ileucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritidas, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de lyme, lupus eritomatoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nudosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjörgren's, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune goitrous (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixoedema primario, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo enfermedad del hígado aguda, enfermedades crónicas del hígado, cirrosis alcohólica, lesión de hígado inducida por alcohol, colestasis, enfermedad del hígado idiosincrática, hepatitis inducida por fármaco, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos del grupo B (GBS), trastornos mentales (p.e., depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, dolor agudo y crónico (formas diferentes de dolor), y cánceres tales como pulmonar, de seno, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y cáncer rectal y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), Abetalipoprotemia,

Acrocianosis, procesos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, falla renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia por SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-l-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, degeneración de célula de cuerno anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación atrial (sostenida o paroxismal), palpitación atrial, bloqueo atrioventricular, linfoma de célula B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula espinal (BMT), bloqueo de rama, linfoma de Burkitt, quemaduras, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación de bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelares, taquicardia caótica o auricular multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica con salicilato, carcinoma colorrectal, falla cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis de contacto, cor pulmonale, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis negativa de cultivo, fibrosis quística, trastornos asociados con terapia de citoquina, Demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre de dengue hemorrágico, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpo de Lewy Difuso, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos de los ganglios basales, síndrome de Down en la edad media, trastornos de movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármaco, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglottitis, infección por virus de epstein-barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfohistocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, sepsis fúngica, gangrena con gas, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de célula

vellosa, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de hashimoto, fiebre del heno, rechazo de transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis (A), arritmias de rama His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimiento hiperquinético, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis hipersensible, hipertensión, trastornos de movimiento hipoquinético, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpo, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión de isquemia-reperfusión, ataque isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo de transplante de riñón, legionela, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, enfermedades metabólicas/idiopáticas, dolor de cabeza de migraña, trastorno de multi sistema mitocondrial, enfermedad de tejido conectivo mezclado, gamopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, micobacteria aviar intracelular, micobacteria tuberculosis, síndrome mielodisplástico, infarto al miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonary crónica neonatal, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma diferente de hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, terapia OKT3®, orquitis/epididimitis, procedimientos de orquitis/reversión de vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo de trasplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de malignancia, rechazo de transplante paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerotica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía de neumocistis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post bombeo, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, Parálisis de supranúcleo Progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud,

80

enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS angosto y regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia Senil del tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, choque, anemia de célula falciforme, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelares, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, sincope, sífilis del sistema cardiovascular, anafalaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arthritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, célula T o FAB ALL, Telangiectasia, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad del tipo III, hipersensibilidad del tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico vital asociado, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xeno injerto de cualquier órgano o tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, alopecia areata, anafilaxis, síndrome de anticuerpo anti-fosfolípido, anemia aplástica, arteriosclerosis, eccema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoimmune asociado con infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, pérdida de audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovaria prematura autoinmune, blefaritis, bronquiéctasis, penfigoide ampollar, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatricial, síndrome aislado clínicamente (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, conjuntivitis, trastorno siquiátrico de aparición en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por fármaco, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme importante, penfigoide gestational, síndrome de Guillain-Barré (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Parkinson idiopática, neumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia

hemolítica inmune, miositis de cuerpo de inclusión, enfermedad inflamatoria ocular infecciosa, enfermedad desmilelinizante inflamatoria, enfermedad cardíaca inflamatoria, enfermedad renal inflamatoria, IPF/UIP, iritis, queratitis, keratojuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de célula de Langerhan, livedo reticularis, degeneración macular, poliangitis microscópica, morbus bechterev, trastornos de neurona motora, penfigoide de membrana mucosa, falla de órganos multiples, miastenia grave, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis diferente de A y B, neuritis óptica, osteolisis, cáncer de ovario, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva de arteria perifpérica (PAOD), enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD), flebitis, poliarteritis nudosa (o periarteritis nudosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA poliarticular, síndrome de deficiencia poliendocrina, polimiositis, polimialgia reumática (PMR), síndrome post bombeo, Parkinsonismo primario, cáncer de próstata y recto y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulo rojo puro, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, sapho (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, y osteítis), escleroderma, amiloidosis secundaria, choque de pulmón, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad de tejido conectivo asociada con silicona, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (receptor de factor de necrosis de tumor, reacción alérgica tipo 1, diabetes tipo II, urticaria, neumonía intersticial usual (UIP), vasculitis, conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda y curación de heridas, artropatía asociada con yersinia y salmonela.

Otra realización de la invención provee un método para tratar un sujeto por una enfermedad o un trastorno en el cual la cantidad de IL-17 es perjudicial, mediante la administración al sujeto de una proteína de unión a IL-17 aquí descrita, de forma que se logra tratamiento. El método se puede usar para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste de trastornos respiratorios; asma; asma alérgica y no alérgica; asma debido a infección; asma debido a infección con el virus respiratorio sincitial (RSV); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); otras condiciones que involucran

inflamación de las vías aéreas; eosinofilia; fibrosis y producción de moco en exceso; fibrosis quística; fibrosis pulmonar; trastornos atópicos; dermatitis atópica; urticaria; eccema; rinitis alérgica; y enterogastritis alérgica; condiciones inflamatorias y/o autoinmunes de la piel; condiciones inflamatorias y/o autoinmunes de los órganos gastrointestinales; enfermedades inflamatorias del intestino (IBD); colitis ulcerativa; Enfermedad de Crohn; condiciones inflamatorias y/o autoinmunes del hígado; cirrosis hepática; fibrosis hepática; fibrosis hepática causada por el virus de la hepatitis B y/o C; escleroderma; tumores o cánceres; carcinoma hepatocelular; glioblastoma; linfoma; linfoma de Hodgkin; infecciones virales; infección por HTLV-1 (p.e., de HTLV-1); supresión de la expresión de respuestas inmunes tipo 1 protectoras, y supresión de la expresión de respuestas inmunes tipo 1 protectoras durante la vacunación.

En una realización adicional del método anterior, la administración al sujeto es mediante al menos un modo seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitalmente, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratoráxico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, y transdérmico.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar un paciente que sufre de un trastorno en el cual la IL-17 es prejudicial, que comprende el paso de administrar una proteína de unión a IL-17A aquí descrita antes, concurrente o después de la administración de un segundo agente, en donde el segundo agente es seleccionado del grupo que consiste de de esteroides inhalados; agonistas beta; agonistas beta de corta acción o larga acción; antagonistas de leucotrienos o receptores de leucotrieno; ADVAIR; inhibidores de IgE; anticuerpos anti-IgE; XOLAIR; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de PDE4; xantinas; fármacos anticolinérgicos; agentes estabilizadores de mastocitos; Cromolina; inhibidores de IL-4; inhibidores de IL-5; inhibidores de eotaxina/CCR3; antagonistas de histamina o sus receptores incluyendo H1, H2, H3, y H4; antagonistas de prostaglandina D o sus receptores DP1 y CRTH2; antagonistas de TNF; un fragmento soluble de un receptor de TNF;

ENBREL®; antagonistas de la enzima de TNF; inhibidores de la enzima convertidora de TNF (TACE); antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas TGF-beta; interferon gama; perfenidona; agentes quimioterapéuticos, metotrexato; leflunomida; sirolimus (rapamicina) o un análogo de la misma, CCI-779; inhibidores de COX2 o cPLA2; AINEs; inmunomoduladores; inhibidores p38; inhibidores de TPL-2, MK-2 y NFkB; budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina; sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos anti-IL-1β; anticuerpos anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos o agonistas de TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, EMAP-II, GM-CSF, FGF, o PDGF; anticuerpos de CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; FK506; rapamicina; micofenolato mofetil; ibuprofeno; prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adensosina; agentes antitrombóticos; inhibidores de complemento; agentes adrenérgicos; inhibidores de IRAK, NIK, IKK, p38, o MAP quinasa; inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β; inhibidores de la enzima convertidora de TNF-α; inhibidores de señalización de célula T; inhibidores de metaloproteinasa; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores de citoquina solubles; receptor de TNF p55 soluble; receptor de TNF p75 soluble; sIL-1RI; sIL-1RII; sIL-6R; citoquinas anti-inflamatorias; IL-4; IL-10; IL-11; y TGF-β.

Descripción Detallada de la Invención

Esta invención se relaciona con proteínas de unión a IL-17, incluyendo, pero sin limitarse a anticuerpos anti-IL-17, o porciones de unión a antígeno de las mismas, que se unen a IL-17 y proteínas de unión multivalentes, multiespecíficas tales como DVD-Ig™ que se unen a IL-17 y otro objetivo. Varios aspectos de la la invención se relacionan con anticuerpos y fragmentos de anticuerpo, proteínas de unión de DVD-Ig, y composiciones farmacéuticas de las mismas, así como ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinante

y células hospederas para preparar tales proteínas de unión a IL-17, incluyendo anticuerpos, proteínas de unión de DVD-Ig, y fragmentos de las mismas. Los métodos para usar las proteínas de unión a IL-17 de la invención, para detectar el homodímero de IL-17A humana y/o heterodímero de IL-17A/F; para inhibir el homodímero de IL-17A humana y/o heterodímero IL-17A/F, ya sea in vitro o in vivo; y regular la expresión del gen, también están abarcados por la invención.

La invención también abarca cualquier proteína de unión o anticuerpo capaz de competir con una proteína de unión a IL-17 aquí descrita.

A menos que se defina aquí de otra forma, los términos cinetíficos y técnicos en conexión con la presente invención tendrán los significados que entiende comúnmente el experto en la técnica. El significado y alcance de los términos debe ser claro, sin embargo, en caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones aquí previstas tendrán precedente sobre cualquier definión de diccionario o extrínseca. Además, a menos que el contexto lo requiera de otra forma, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos en plural incluirán el singular. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se declare de otra forma. Adicionalmente, el uso del término "que incluye", así como otras formas tales como "incluye" e "incluído", no es limitante. Además, términos tales como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos como componentes que comprended una unidad, y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad a menos que se declare específicamente lo contrario.

Generalmente, las nomenclaturas usadas en conexión con, y las técnicas de cultivo de célula y tejido, biología molecular, inmunología, microbiología, genética y química de proteína y ácido nucleico e hibridación aquí descritas son las conocidas y usadas en la técnica. Los métodos y técnicas de la presente invención se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica y como se describen en varias referencias generales y más específicas que son citadas y discutidas a lo largo de la presente descripción a menos que se indique de otra forma. Las reaccionesenzimáticas y las técnicas de purificación se realizan de acuerdo con las especificaciones del fabricante, como se realiza comúnmente en le técnica o como se describe aquí. Las nomenclaturas usadas en conexión con,

y los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética, y química medicinal y farmacéutica aquí descritos son los conocidos y usados comúnmente en la técnica. Se usan técnicas estándar para síntesis químicas, preparación farmacéutica, formulación y liberación, y tratamiento de los pacientes.

Para que la presente invención pueda ser entendida más fácilmente, los términos seleccionados se definen a continuación.

El término "polipéptido" como se usa aquí, se refiere a cualquier cadena polimérica de amino ácidos. Los términos "péptido" y "proteína" se usan intercambiablemente con el término polipéptido y también se refieren a una cadena polimérica de amino ácidos. El término "polipéptido" abarca proteínas nativas o artificiales, fragmentos de proteína y análogos de polipéptido de una secuencia de proteína. Un polipéptido puede ser monomérico o polimérico. El uso de "polipéptido" aquí pretende abarcar polipéptido y fragmentos y variantes (incluyendo fragmentos de variantes) de los mismos, a menos que sea de otra forma contradicho por el contexto. Para un polipéptido antigénico, un fragmento de polipéptido contiene opcionalmente al menos un epítopo de polipéptido contiguo o no lineal. Los límites precisos del al menos un fragmento de epítopo pueden ser confirmados usando habilidad común en la técnica. El fragmento comprende al menos aproximadamente 5 amino ácidos contiguos, tales como al menos aproximadamente 10 amino ácidos contiguos, al menos aproximadamente 15 amino ácidos contiguos, o al menos aproximadamente 20 amino ácidos contiguos. Un variante de polipéptido es como se describe aquí.

El término "proteína aislada" o "polipéptido aislado" es una proteína o polipéptido que en virtud de su origen o fuente de derivación no está naturalmente asociado con los componentes que lo acompañan en su estado nativo; es sustancialmente libre de otras proteínas de la misma especie; está expresado por una célula de una especie diferente; o no se encuentra en la naturaleza. Así, un polipéptido que es sintetizado químicamente o sintetizado en un sistema celular diferente de la célula de la cual se origina naturalmente, estará "aislado" de sus componentes asociados naturalmente. Una proteína puede también hacerse sustancialmente libre de componentes asociados

naturalmente mediante aislamiento, usando técnicas de purificación de proteína bien conocidas en la técnica.

El término "recuperar" como se usa aquí, se refiere al proceso de hacer una especie química, tal como un polipéptido, sustancialmente libre de componentes asociados naturalmente mediante aislamiento, p.e., usando técnicas de purificación de proteína bien conocidas en la técnica.

El término "IL-17 humana" (aquí abreviado como "hIL-17"), como se usa aquí, incluye una proteína de citoquina dimérica. El término incluye una proteína homodimérica que comprende dos proteínas IL-17A de 15 kD. La proteína homodimérica es referida como una "proteína de IL-17 ". El término "IL-17" humana pretende incluir IL-17 humana recombinante (rhIL-17) que se puede preparar mediante métodos de expression recombinante estándar. La secuencia de la IL-17A humana se muestra en la Tabla 1.

El término "IL-17A/F humana", idéntico a "hIL-17A/F", como se usa aquí, incluye la IL-17ª humana de 15 kD y la subunidad de 15 kD de la citoquina IL-17F humana. Las secuencias de amino ácido de IL-17A humana e IL-17F se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Secuencia de IL-17A humana e IL-17F humana.

Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia
		123456789012345678901234567890 12
IL-17A humana	SEQ ID NO.:1	GITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRN TNTNPKRSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYPS VIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEI LVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIV HHVA
IL-17F humana	SEQ ID NO.:2	RKIPKVGHTFFQKPESCPPVPGGSMKLDIGII NENQRVSMSRNIESRSTSPWNYTVTWDPNRYP SEVVQAQCRNLGCINAQGKEDISMNSVPIQQE TLVVRRKHQGCSVSFQLEKVLVTVGCTCVTPV IHHVQ

"Actividad biológica" como se usa aquí, se refiere a todas las propiedades biológicas inherentes de la citoquina. Las propiedades biológicas de la IL-17A y IL-17A/F incluyen, pero no se limitan a, unión a un receptor de IL-17.

Los términos "unión específica" o "específicamente unión", como se usan aquí, con referencia a la interacción de un anticuerpo, una proteína o un péptido con una segunda especie química, significan que la interacción depende de la presencia de una estructura particular (p.e., un determinante antigénico o epítopo) sobre la especie química; por ejemplo, un anticuerpo reconoce y se une a una estructura de proteína específica en lugar de proteínas en general. Si un anticuerpo es específico para el epítopo "A", la presencia de una molécula que contiene el epítopo A (o libre, no marcada A), en una reacción que contiene "A" marcado y el anticuerpo, reducirá la cantidad de A marcado unido al anticuerpo.

El término "anticuerpo", como se usa aquí, se refiere ampliamente a cualquier molécula de inmunoglobulina (Ig) comprendida de cuatro cadenas de polipéptido, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L), o cualquier fragmento funcional, mutante, variante, o derivación de la misma, que retiene las características de unión a epítopo esenciales de una molécula de Ig. Tales formatos de anticuerpo mutante, variante, o derivado son conocidos en la técnica. Cuyas realizaciones no limitantes se discuten a continuación.

En un anticuerpo de longitud total, cada cadena pesada está comprendida de una región variable de cadena pesada (abreviada aquí como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La region constante de cadena pesada está comprendida de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está comprendida de una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está comprendida de un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden estar adicionalmente divididas en regiones de hipervariabilidad, llamadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, llamadas regiones de marco (FR). Cada VH y VL está compuesto de tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas de amino-terminales a carboxi-terminales en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las moléculas de inmunoglobulina pueden ser de cualquier tipo (p.e., IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (p.e., IgG 1, IgG2, IgG 3, IgG4, IgA1 y IgA2) o subclase.

El término "región Fc" se usa para definer la region C terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina, que puede ser generada mediante

digestión de papaína de un anticuerpo intacto. La región Fc puede ser una región Fc de secuencia nativa o una región Fc variante. La región Fc de una inmunoglobulina comprende generalmente dos dominios constants, un dominio CH2, y un dominio CH3, y comprende opcionalmente un dominio CH4. Los reemplazos de residuos de amino ácido en la porción Fc para alterar la función efectora del anticuerpo son conocidos en la técnica (Winter et al., Patentes US Nos. 5,648,260 y 5,624,821). La porción Fc de un anticuerpo media varias funciones efectoras importantes, por ejemplo, inducción de citoquina, ADCC, fagocitosis, citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y tasa de vida media/depuración de anticuerpo y complejos antígeno-anticuerpo. En algunos casos, estas funciones efectoras son deseables para el anticuerpo terapeutico pero en otros casos podrían ser innecesarias o incluso nocivas, dependiendo de los objetivos terapéuticos. Ciertos isotipos IgG humanos, particularmente IgG1 e IgG3, median ADCC y CDC por medio de la unión a Fc□Rs y complemento C1q, respectivamente. Los receptores Fc neonatales (FcRn) son los componentes críticos que determinan la vida media circulante de los anticuerpos. En aún otra realización, al menos un residuo de amino ácido es reemplazado en la región constante del anticuerpo, por ejemplo, la región Fc del anticuerpo, de forma que las funciones efectoras del anticuerpo son alteradas. La dimerización de dos cadenas pesadas idénticas de una inmunoglobulina es mediada por la dimerización de dominios CH3 y es estabilizada por los enlaces de disulfuro dentro de la región bisagra (Huber et al. *Nature*, 264: 415-20; Thies et al 1999 *J. Mol. Biol.*, 293: 67-79.). La mutación de los residuos de cisteína dentro de las regiones bisagra para revenir enlaces de disulfuro de cadena pesada-cadena pesada desestabilizará la dimeración de los dominios CH3. Se han identificado los residuos responsables de la dimerización de CH3 (Dall'Acqua 1998 *Biochemistry*, 37: 9266-9273.). Por lo tanto, es posible generar una Ig media monovalente. De manera interesante, se han encontrado estas moléculas de Ig media monovalentes en la naturaleza para las subclases IgG e IgA (Seligman 1978 *Ann. Immunol.*, 129: 855-70; Biewenga et al 1983 Clin Exp Immunol 51: 395-400). Se ha determinado que la estequimetría de FcRn: región Fc de Ig es 2:1 (West et al .2000 *Biochemistry*, 39: 9698-708), y media Fc es suficiente para mediar la unión a FcRn (Kim et al 1994, *Eur. J. Immunol.*, 24: 542-548.). Las mutaciones para interrumpir la dimerización del dominio CH3 pueden no tener mayor efecto adverso en su unión a FcRn porque los residuos importantes para la dimerización de CH3 están localizados en la interfaz interna de la

estructura de lámina CH3 b, mientras que la región responsable de la unión a FcRn está localizada en la interfaz exterior de los dominios CH2-CH3. Sin embargo, la media molécula Ig puede tener cierta ventaja en la penetración de tejido debido a su menor tamaño que la de un anticuerpo común. En una realización, al menos un residuo de amino ácido es reemplazado en la región constante de la proteína de unión de la invención, por ejemplo la región Fc, de forma que la dimerización de las cadenas pesadas es interrumpida, produciendo moléculas de DVD IG medias. La actividad anti-inflamatoria de IgG es completamente dependiente de la sialilación del glicano N-enlazado del fragmento Fc de IgG. Se han determinado los requerimientos de glicanos precisos para la actividad anti-inflamatoria, de forma que se puede crear un fragmento Fc de IgG1 apropiado, generando de esta forma una Fc de IgG1 sialilada, totalmente recombinante con potencia mejorada en gran medida (Anthony, R.M., et al. (2008) Science 320:373-376).

El término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de anticuerpo"), como se usa aquí, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (p.e., hIL-17). Se ha mostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede ser llevada a cabo por fragmentos de un anticuerpo de longitud total. Tales realizaciones de anticuerpo también pueden ser formatos biespecíficos, específicos duales o multi-específicos; específicamente la unión a dos o más antígenos diferentes. Ejemplos de los fragmentos de unión abarcados dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste de los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., (1989) *Nature* 341:544-546, Winter et al., Publicación PCT WO 90/05144 A1 incorporada aquí mediante referencia), que comprende un dominio variable sencillo; y (vi) una región determinante de complementariedad aislada (CDR). Adicionalmente, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden ser unidos, usando métodos recombinantes, mediante un enlazante sintético que les permite ser preparados como una sola cadena de proteína en la cual las regiones VL y VH

se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (scFv); ver, por ejemplo, Bird et al. (1988) *Science*, 242: 423-426 y Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 5879-5883). También se pretende que tales anticuerpos de cadena sencilla estén abarcados dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo. También se abarcan otras formas de anticuerpos de cadena sencilla, tales como diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes, biespecíficos en los cuales los dominios VH y VL están expresados en una cadena de polipéptido sencilla, pero usando un enlazante que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, forzando así a los dominios a emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y creando dos sitios de unión a antígeno (ver, por ejemplo, Holliger, et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448; Poljak et al. (1994) *Structure*, 2: 1121-1123). Tales porciones de unión a anticuerpo con conocidas en la técnica (Kontermann y Dubel eds., Anticuerpo Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)). Adicionalmente, los anticuerpos de cadena seniall incluyen también "anticuerpos lineales" que comprenden un par de segmentos Fv en tandem (VH-CH1-VH-CH1) los cuales, junto con polipéptidos de cadena ligera complementarios, forman un par de regiones de unión a antígeno (Zapata et al. Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995); y US Patent No. 5,641,870).

Un dominio constante (C) de inmunoglobulina se refiere a un dominio constante de cadena pesada (CH) o ligera (CL). Las secuencias de amino ácido del dominio constante de cadena pesada y logera de IgG murina y humana son conocidas en la técnica.

El término "constructo de proteína de unión a IL-17" (o "constructor de proteína de unión") como se usa aquí se refiere a un polipéptido que comprende una o más porciones de unión a antígeno de la invención, enlazadas a un polipéptido enlazante o un dominio constante de inmunoglobulina. Polipéptidos enlazantes comprenden dos o más residuos de amino ácido unidos mediante enlaces de péptido y se usan para enlazar una o más porciones de unión a antígeno. Tales polipéptidos enlazantes son bien conocidos en la técnica (ver *p.e.*, Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448; Poljak et al., (1994) *Structure*, 2: 1121-1123). Un dominio constante de inmunoglobulina se refiere a un dominio constante de cadena

pesada o ligera. Las secuencias de amino ácido de dominio constante de cadena pesada y ligera de IgG humana son conocidas en la técnica y se representan en la Tabla 2.

Tabla 2. Seuencia de Dominio Constante de Cadena Pesada y Dominio Constante de Cadena Ligera de IgG Humana

Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia
		12345678901234567890123456789012
Región constante gamma-1 DE Ig	SEQ ID NO.:3	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
Mutante de Región constante gamma-1 de Ig	SEQ ID NO.:4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
Región constante Kappa de Ig	SEQ ID NO.:5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
Región constante Lambda de Ig	SEQ ID NO.:6	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS

Aún adicionalmente, una proteína de unión a IL-17, tal como un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, puede ser parte de una molécula de inmunoadhesión más larga, formada mediante asociación covalente o no covalente del anticuerpo o porción de anticuerpo con una o más proteínas y péptidos. Ejemplos de tales moléculas de inmunoadhesión incluyen el uso de la región núcleo de estreptavidina para preparar una molécula scFv tetraérica (Kipriyanov, S.M., et al. (1995) *Human Antibodies and Hybridomas*, 6: 93-101) y el uso de un residuo de cisteína, un péptido marcador y una etiqueta de polihistidina C-terminal para preparar moléculas scFv bivalentes y biotiniladas (Kipriyanov, S.M., et al. (1994) *Mol. Immunol.*, 31: 1047-1058). Las porciones de anticuerpo, tales como fragmentos Fab y

$F(ab')_2$, se pueden preparar a partir de anticuerpos enteros usando técnicas convencionales, tales como digestión de papaína o pepsina, respectivamente, de anticuerpos enteros. Más aún, los anticuerpos, porciones de anticuerpo y moléculas de inmunoadhesión se pueden obtener usando técnicas de ADN recombinante estándar, como se describen aquí.

Un "anticuerpo aislado", como se usa aquí, pretende referirse a un anticuerpo que es sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen especificidades antigénicas diferentes (p.e., un anticuerpo aislado que se une específicamente a hIL-17 es sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos diferentes a hIL-17). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hIL-17, puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de IL-17 de otras especies. Más aún, un anticuerpo aislado puede ser sustancialmente libre de otro material celular y/o químicos.

El término "anticuerpo monoclonal " o "mAb" como se usa aquí, se refiere a un anticuerpo obtenido de una pobvlación de anticuerpos sustancialmente homogéneos, p.e., los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones que se encuentran naturalmente, que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos contra un solo antígeno. Adicionalmente, en contraste con las preparaciones de anticuerpo policlonales que incluyen típicamente diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada mAb está dirigido contra un solo determinante en el antígeno. El modificador "monoclonal" no debe interpretarse como que require la producción del anticuerpo mediante cualquier método particular.

El término "anticuerpo humano", como se usa aquí, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variable y constante derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de amino ácido no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (p.e., mutaciones introducidas aleatoriamente o mutagénesis específica de sitio in vitro o mediante mutación somática in vivo), por ejemplo en las CDRs y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa aquí, no

pretende incluir anticuerpos en los cuales las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie mamífera, tal como un ratón, han sido injertadas en secuencias de marco humanas.

El término "anticuerpo humano recombinante", como se usa aquí, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que son preparados, creados o aislados por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedera (descrita mejor en la sección II C, más adelante), los anticuerpos aislados de una librería de anticuerpo humana combinacional, recombinante (Hoogenboom H.R., (1997) *TIB Tech.*, 15: 62-70; Azzazy H., y Highsmith W.E., (2002) *Clin. Biochem.*, 35: 425-445; Gavilondo J.V., y Larrick J.W. (2002) *BioTechniques*, 29: 128-145; Hoogenboom H., y Chames P. (2000) *Immunology Today*, 21: 371-378), anticuerpos aislados de un animal (p.e., un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (ver, p.e., Taylor, L. D., et al. (1992) *Nucl. Ácidos Res.*, 20: 6287-6295; Kellermann S-A., y Green L.L. (2002) *Current Opinion in Biotechnology*, 13: 593-597; Little M. et al (2000) *Immunology Today*, 21: 364-370) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que involucre corte y empalme de secuencias de gen de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, tales anticuerpos humanos recombinantes están sometidos a mutagénesis in vitro (o, cuando se usa un animal transgénico para las secuencias de Ig humana, mutagénesis somática in vivo) y por ende, las secuencias de amino ácido de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque son derivadas de y relacionadas con secuencias de VH y VL de línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de línea germinal de anticuerpo humano in vivo.

El término "anticuerpo quimérico" se refiere a anticuerpos que comprenden secuencias de región variable de cadena pesada y ligera de una especie, y secuencias de región constante de otra especie, tales como anticuerpos que tienen regiones variables de cadena pesada y ligera murinas unidas a regiones constantes humanas.

El término "anticuerpo de CDR injertada" se refiere a anticuerpos que comprenden secuencias de región variable de cadena pesada y ligera de una especie, pero en el cual las secuencias de una o más de las regiones CDR de VH y/o VL están reemplazadas con secuencias de CDR de otra especie, tales como anticuerpos que tienen regiones variables de cadena pesada y ligera murinas en las cuales una o más de las CDRs murinas (p.e., CDR3) ha sido reemplazada con secuencias de CDR humanas.

Los términos "numeración Kabat", "definiciones Kabat" y "marcación Kabat" se usan aquí intercambiablemente. Estos términos, que son reconocidos en la técnica, se refieren a un sistema de numeración de residuos de amino ácido que son más variables (p.e. hipervariables) que otros residuos de amino ácido en las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo, o una porción de unión a antígeno del mismo (Kabat et al. (1971) *Ann. NY Aca., Sci.*, 190: 382-391 y Kabat, E.A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition*, U.S. Department de Health y Human Services, NIH Publication No. 91-3242). Para la región variable de cadena pesada, la región hipervariable varía de las posiciones de amino ácido 31 a 35 para CDR1, posiciones de amino ácido 50 a 65 para CDR2, y posiciones de amino ácido 95 a 102 para CDR3. Para la región variable de cadena ligera, la región hipervariable varía de las posiciones de amino ácido 24 a 34 para CDR1, posiciones de amino ácido 50 a 56 para CDR2, y posiciones de amino ácido 89 a 97 para CDR3.

Como se usa aquí, el término "CDR" se refiere a la region determinante de complementariedad dentro de las secuencias variables de un anticuerpo. Existen tres CDRs en cada una de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera, las cuales se designan CDR1, CDR2 y CDR3, para cada una de las regiones variables. El término "conjunto de CDR" como se usa aquí, se refiere a un grupo de las tres CDRs que se encuentra en una sola región variable capaz de unirse al antígeno. Los límites exactos de estas CDRs han sido definidos de manera diferente de acuerdo con diferentes sistemas. El sistema descrito por Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) y (1991)) provee no solo un sistema de numeración de residuos no ambiguo aplicable a cualquier región variable de un anticuerpo, sino que también proporciona límites de residuo precisos que definen las tres CDRs. Estas

CDRs pueden ser referidas como CDRs Kabat. Chothia y colaboradores (Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) y Chothia et al., Nature 342:877-883 (1989)) encontraron que ciertas sub-porciones dentro de las CDRs Kabat adoptan conformaciones de estructura de péptido casi idénticas, a pesar de tener gran diversidad a nivel de secuencia de amino ácido. Estas sub-porciones fueron designadas como L1, L2 y L3 o H1, H2 y H3 donde "L" y "H" designan las regiones de cadena ligera y pesada, respectivamente. Estas regiones pueden ser referidas como CDRs Chothia, que tienen límites que se superponen con las CDRs Kabat. Otros límites que definen CDRs que se superponen con las CDRs Kabat han sido descritos por Padlan (*FASEB J.*, 9: 133-139 (1995)) y MacCallum (*J. Mol. Biol.*, 262(5): 732-45 (1996)). Aún otras definiciones de límite de CDR pueden no seguir estrictamente uno de los sistemas presentes, pero sin embargo, se superponen con las CDRs Kabat, aunque pueden ser acortados o alargados en virtud de la predicción o hallazgos experimentales que residuos o grupos de residuos particulares o incluso las CDRs enteras no afectan significativamente la unión a antígeno. Los métodos usados aquí pueden utilizar las CDRs definidas de acuerdo con cualquiera de estos sistemas, aunque ciertas realizaciones usan las CDRs definidas por Kabat o Chothia.

Como se usa aquí, el término residuo "canónico" se refiere a un residuo en una CDR o marco que define una estructura de CDR canónica particular dfefinida por Chothia et al. (*J. Mol. Biol.*, 196: 901-907 (1987); Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 227: 799 (1992), ambas aquí incorporadas mediante referencia). De acuerdo con Chothia et al., las porciones críticas de las CDRs de muchos anticuerpos tienen conformaciones de estructura de péptido casi idénticas a pesar de la gran diversidad a nivel de secuencia de amino ácido. Cada estructura canónica especifica principalmente un conjunto de ángulos de torsión de la estructura de péptido para un segmento contiguo de residuos de amino ácido que forman un asa.

Un anticuerpo "madurado de afinidad" es un anticuerpo con una o más alteraciones en una o más CDRs del mismo, que producen un mejoramiento en la afinidad del anticuerpo para un antígeno objetivo, comparado con un anticuerpo base que no posee la(s) alteración(es). Los anticuerpos madurados de afinidad tendrán afinidades nanomolares o incluso picomolares para el antígeno objetivo. Se conocen en la técnica una variedad de procedimientos

para producir anticuerpos madurados de afinidad. Por ejemplo, Marks et al., *Bio/Technology*, 10: 779-783 (1992) describe la maduración de afinidad mediante mezclado de dominio VH y VL. La mutagénesis aleatoria de residuos de CDR y/o marco es descrita por Barbas et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 91: 3809-3813 (1994); Schier et al., *Gene*, 169: 147- 155 (1995); Yelton et al., *J. Immunol.*, 155: 1994-2004 (1995); Jackson et al., *J. Immunol.*, 154(7): 3310-3319 (1995); Hawkins et al, *J. Mol. Biol.*, 226: 889-896 (1992). La mutación selective en las posiciones de mutagenesis selectiva y en contacto o posiciones de hipermutación con un residuo de amino ácido que mejora la actividad se describe en la Patente US No. 6914128B1.

El término "proteína de unión multivalente" denota una proteína deunión que comprende dos o más sitios de unión a antígeno. Una proteína de unión multivalente es preferiblemente diseñada para tener tres o más sitios de unión a antígeno, y generalmente no es un anticuerpo que se encuentra naturalmente. El término "proteína de unión multiespecífica" se refiere a una proteína de unión capaz de unirse a dos o más objetivos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión de "Dominio variable dual" ("DVD") de la invención comprenden dos o más sitios de unión a antígeno y son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes. Las DVDs pueden ser monoespecíficas, p.e., capaces de unirse a un antígeno, o multiespecíficas, p.e., capaz de unirse a dos o más antígenos. Una proteína de unión de DVD que comprende dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera es referida como una "inmunoglobulina de DVD " o "DVD-Ig". Cadamitad de una DVD-Ig comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada y un polipéptido de DVD de cadena ligera, y dos o más sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de seis CDRs involucradas en la unión a antígeno, por sitio de unión a antígeno.

Una descripción del diseño, expression y caracterización de moléculas de DVD-Ig se provee en la Publicación PCT No. WO 2007/024715, Patente US No. 7,612,181, y Wu et al., *Nature Biotech.*, 25: 1290-1297 (2007). Un ejemplo preferido de tales moléculas de DVD-Ig comprende una cadena pesada que comprende la formula estructural VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1

es un enlazante con la condición que no sea CH1, X2 es una región Fc, y n es 0 o 1, pero preferiblemente 1; y una cadena ligera que comprende la formula estructural VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante de cadena ligera, X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1, y X2 no comprende una región Fc; y n es 0 o 1, pero preferiblemente 1. Tal DVD-Ig puede comprender dos de tales cadenas pesadas y dos de tales cadenas ligeras, en donde cada cadena comprende dominios variables enlazados en tándem sin una región constante intercalada entre regiones variables en donde una cadena pesada y una cadena ligera se asocian para formar sitios de unión a antígeno funcionales en tándem, y un par de cadenas pesada y ligera se pueden asociar con otro par de cadenas pesada y ligera para formar una proteína de unión tetramérica con cuatro sitios de unión a antígeno funcionales. En otros ejemplo, una molécula de DVD-Ig puede comprender cadenas pesada y ligera que comprenden cada una tres dominios variables (VD1, VD2, VD3) enlazados en tándem sin una región constante intercalada entre dominios variables, en donde un par de cadenas pesada y ligera se pueden asociar para formar tres sitios de unión a antígeno, y en donde un pas de cadenas pesada y ligera se pueden asociar con otro par de cadenas pesada y ligera para formar una proteína de unión tetramérica con seis sitios de unión a antígeno.

Una proteína de unión de DVD-Ig se puede unir a uno o más epítopos de IL-17, el monómero IL-17A, el monómero IL-17F, y dímeros de los mismos. Una proteína de unión de DVD-Ig también se puede unir aun epitope de IL-17 y un epítopo de un segundo antígeno objetivo diferente de un polipéptido de IL-17A y/o IL-17F.

El término "anticuerpo biespecífico", como se usa aquí, se refiere a anticuerpos de longitude total que son generados mediante tecnología de cuadroma (ver Milstein, C. y A.C. Cuello, Nature, 1983. 305(5934): p. 537-40), mediante conjugación química de dos anticuerpos monoclonales diferentes (ver Staerz, U.D., et al., Nature, 1985. 314(6012): p. 628-31), o mediante criterios de botón-en-ojal o criterios similares que introducen mutaciones en la región Fc (ver Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90(14): 6444-6448), produciendo multiples especies de inmunoglobulina diferentes de la cual solo una es el anticuerpo biespecífico funcional. Mediante función molecular,

un anticuerpo biespecífico se une a un antígeno (o epítopo) en uno de sus dos brazos de unión (un par de HC/LC), y se une a un antígeno diferente (o epítopo) en su segundo brazo (un par diferente de HC/LC). Mediante esta definición, un anticuerpo biespecífico tiene dos brazos de unión a antígeno distintos (tanto en especificidad como secuencias de CDR), y es monovalente para cada antígeno al cual se une.

El término "anticuerpo específico dual", como se usa aquí, se refiere a anticuerpos de longitud total que se pueden unir a dos antígenos diferentes (o epítopos) en cada uno de sus dos brazos de unión (un par de HC/LC) (ver publicación PCT WO 02/02773). En consecuencia, una proteína de unión específica dual tiene dos brazos de unión a antígeno idénticos, con especificidad idéntica y secuencias de CDR idénticas, y es bivalente para cada antígeno al cual se une.

Un "sitio de unión a antígeno funcional" de una proteína de unión es uno que es capaz de unirse a un antígeno objetivo. La afinidad de unión a antígeno del sitio de unión a antígeno no es necesariamente tan fuerte como el anticuerpo base del cual se deriva el sitio de unión a antígeno, pero la capacidad de unirse al antígeno debe ser mesurable usando uno cualquiera de una variedad de métodos conocidos para evaluar la unión de anticuerpo a un antígeno. Más aún, la afinidad de unión a antígeno de cada uno de los sitios de unión a antígeno de un anticuerpo multivalente presente no necesita ser cuantitativamente iguales.

El término "citoquina" es un término genérico para proteínas liberadas por una población de células, que actúan en otra población de células como mediadores intercelulares. Ejemplos de tales citoquinas son linfoquinas, monoquinas, y hormonas de polipéptido tradicionales. Incluidas dentro de las citoquinas están las hormonas de crecimiento tal como la hormona de crecimiento humano, la hormona de crecimiento humano N-metionilo, y hormona de crecimiento bovino; hormona paratiroide; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorelaxina; hormonas de glicoproteína tales como hormona estimuladora de folículo (FSH), hormona estimuladora de tiroides (TSH), y hormona luteinizante (LH); factor de crecimiento hepático; factor de crecimiento de fibroblasto; prolactina; lactógeno placentario; un factor de necrosis de tumor tal como factor de necrosis de tumor alfa (TNF-α) y factor de

necrosis de tumor beta (TNF-β); sustancia inhibidora mulleriana; péptido asociado con gonadotropina de ratón; inhibina; activina; factor de crecimiento endotelial vascular; integrina; trombopoyetina (TPO); factores de crecimiento de nervio tales como NGF-alfa; factor de crecimiento de plaqueta; factor de crecimiento placentario, factores de crecimiento transformantes (TGFs) tales como TGF- alfa y TGF-beta; factor de crecimiento 1 y 11 del tipo insulina; eritropoyetina (EPO); factores osteoinductores; interferones tales como interferon-alfa (IFN-α), interferon-beta (IFN-β), e interferon-gamma (IFN-γ); factores de estimulación de colonia (CSFs) tales como macrofago-CSF (M-CSF); macrófago granulocito-CSF (GM-CSF); y granulocito-CSF (G-CSF); interleucinas (ILs) tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-33; y otros factores de polipéptido incluyendo LIF y kit ligando (KL). Como se usa aquí, el término citoquina incluye proteínas de fuentes naturales o de cultivo celular recombinante y equivalentes biológicamente activos de las citoquinas de secuencia nativa.

Como se usa aquí, los términos "donador" y "anticuerpo donador" se refieren a un anticuerpo que provee una o más CDRs. En una realización, el anticuerpo donador es un anticuerpo de una especie diferente a la del anticuerpo del cual se obtienen o derivan las regiones de marco. En el contexto de un anticuerpo humanizado, el término "anticuerpo donador" se refiiere a un anticuerpo no humano que provee una o más CDRs.

Como se usa aquí, el término "marco" o "secuencia de marco" se refiere a las secuencias restantes de una región variable menos las CDRs. Debido a que la definición exacta de una secuencia de CDR puede ser determinada mediante diferentes sistemas, el significado de una secuencia de marco está sometido a las diferentes interpretaciones correspondientes. Las seis CDRs (CDR-L1, -L2, y -L3 de cadena ligera y CDR-H1, -H2, y -H3 de cadena pesada) también se dividen en las regiones de marco en la cadena ligera y la cadena pesada en cuatro sub-regiones (FR1, FR2, FR3 y FR4) sobre cada cadena, en las cuales CDR1 está posicionada entre FR1 y FR2, CDR2 entre FR2 y FR3, y CDR3 entre FR3 y FR4. Sin especificar las sub-regiones particulares como FR1, FR2, FR3 o FR4, una región de marco, referida por otras, representa las FR's combinadas dentro de la región variable de una cadena de inmunoglobulina sencilla que se encuentra naturalmente. Como se usa aquí,

una FR representa una de las cuatro sub-regiones, y las FRs representan dos o más de las cuatro sub-regiones que constituyen una región de marco.

Como se usa aquí, los términor "aceptor" y "anticuerpo aceptor" se refiere a la secuencia de anticuerpo que provee, o secuencia de ácido nucleico que codifica al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o 100% de las secuencias de amino ácido de una o más de las regiones de marco. En algunas realizaciones, el término "aceptor" se refiere al amino ácido de anticuerpo que provee, o secuencia de ácido nucleico que codifica la(s) región(es) constant(es). En ya otra realización, el término "aceptor" se refiere al amino ácido de anticuerpo que provee, o secuencia de ácido nucleico que codifica para una o más de las regiones de marco y la(s) región(es) constant(es). En una realización específica, el término "aceptor" se refiere a una secuencia de amino ácido o de ácido nucleico de anticuerpo humano que provee o codifica al menos 80%, preferiblemente, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o 100% de las secuencias de amino ácido de una o más de las regiones de marco. De acuerdo con esta realización, un aceptor puede contener al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, o al menos 10 residuos de amino ácido que no se encuentran naturalmente en una o más posiciones específicas de un anticuerpo humano. Una region de marco aceptora y/o region(es) constante(s) acceptor(as) pueden ser derivadas u obtenidas de, p.e., un gen de anticuerpo de línea germinal, un gen de anticuerpo maduro, un anticuerpo funcional (p.e., anticuerpos bien conocidos en la técnica, anticuerpos en desarrollo, o anticuerpos disponibles comercialmente).

Las secuencias aceptoras de cadena pesada y cadenaligera humanas son conocidas en la técnica. En una realización de la invención, las secuencias aceptoras de cadena pesada y cadena ligera humana se seleccionan de las secuencias listadas en la base V (http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/) o en IMGT®, el international ImMunoGeneTics information system® (http://imgt.cines.fr/textes/IMGTrepertoire/LocusGenes/). En otra realización de la invención las secuencias aceptoras de cadena pesada y cadena ligera humana se seleccionan de las secuencias descritas en la Tabla 3 y Tabla 4.

Tabla 3. Secuencias Aceptoras de Cadena Pesada

SEQ ID No.	Región de Proteína	Secuencia
		12345678901234567890123456789012
7	VH1-69 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS
8	VH1-69 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
9	VH1-69 FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
10	JH1/JH4/JH5 FR4	WGQGTLVTVSS
11	JH3 FR4	WGQGTMVTVSS
12	JH6 FR4	WGQGTTVTVSS

Tabla 4. Secuencias Aceptoras de Cadena Ligera

SEQ ID No.	Región de Proteína	Secuencia
		12345678901234567890123456789012
13	1-17/A30 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
14	1-17/A30 FR2	WYQQKPGKAPKRLIY
15	1-17/A30 FR3	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC
16	6-21/A26 FR1	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
17	6-21/A26 FR2	WYQQKPDQSPKLLIK
18	6-21/A26 FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC
13	1-33/O18 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
19	1-33/O18 FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
20	1-33/O18 FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
21	3-15/L2 FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC
22	3-15/L2 FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
23	3-15/L2 FR3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC
24	JK2 FR4	FGQGTKLEIKR
25	JK4 FR4	FGGGTKVEIKR

Como se usa aquí, el término "gen de anticuerpo de línea germinal" o "fragmento de gen" se refiere a una secuencia de inmunoglobulina codificada por células no linfoides que no han sido sometidas al proceso de maduración que conduce al rearreglo genético y mutación para la expresión de una inmunoglobulina particular. (Ver, p.e., Shapiro et al., *Crit. Rev. Immunol.*, 22(3): 183-200 (2002); Marchalonis et al., *Adv. Exp. Med. Biol.*, 484: 13-30 (2001)). Una de las ventajas proporcionadas por varias realizaciones de la presente invención provienen del reconocimiento que los genes de anticuerpo de línea germinal son más probables que los genes de anticuerpo maduros en conservar las estructuras de secuencia de amino ácido esenciales características de individuos en las especies, por ende, menos probables a ser reconocidas como de una fuente foránea cuando se usan terapéuticamente en esas especies.

Como se usa aquí, el término residuos "clave" se refiere a ciertos residuos dentro de la región variable que tienen más impacto en la especificidad de unión y/o afinidad de un anticuerpo, en particular un anticuerpo humanizado. Un residuo clave incluye, pero no se limita a, uno o

más de los siguientes: un residuo que está adyacente a una CDR, un sitio de glicosilación potencial (puede ser sitio de N- u O-glicolsilación), un residuo raro, un residuo capaz de interactuar con el antígeno, un residuo capaz de interactuar con una CDR, un residuo canónico, un resíduo de contacto entre la región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera, un residuo dentro de la zona Vernier, y un residuo en la región que se superpone entre la definición Chothia de una CDR1 de cadena pesada variable y la definición Kabat del primer marco de cadena pesada.

El término "anticuerpo humanizado" se refiere a anticuerpos que comprenden secuencias de region variable de cadena pesada y ligera de una especie no humana (p.e., un ratón) pero en los cuales al menos una porción de la secuencia de VH y/o VL ha sido alterada para ser más del "tipo humano", p.e., más similar a las secuencias variables de línea germinal humana. Un tipo de anticuerpo humanizado es un anticuepro de CDR injertada, en el cual las secuencias de CDR humana son introducidas en secuencias VH y VL no humanas para reemplazar las secuencias CDR no humanas correspondientes. También un "anticuerpo humanizado" es un anticuerpo o un variante, derivado, análogo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a un antígeno de interés y que comprende una región de marco (FR) que tiene sustancialmente la secuencia de amino ácido de un anticuerpo humano y una región determinante de complementariedad (CDR) que tiene sustancialmente la secuencia de amino ácido de un anticuerpo no humano. Como se usa aquí, el término "sustancialmente" en el contexto de una CDR se refiere a una CDR que tiene una secuencia de amino ácido al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% idéntica a la secuencia de amino ácido de una CDR de anticuepro no humano. Un anticuerpo humanizado comprende sustancialmente todo de al menos uno, típicamente dos dominios variables (Fab, Fab', F(ab')2, FabC, Fv) en los cuales toda o sustancialmente todas las regiones de CDR corresponden a aquellas de una inmunoglobulina no humana (p.e., anticuerpo donador) y todas o sustancialmente todas las regiones de marco son aquellas de una secuencia de consenso de inmunoglobulina humana. En una realización, un anticuerpo humanizado comprende también al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado contiene la cadena ligera así como al menos el dominio variable de una cadena pesada.

El anticuerpo también puede incluir las regiones CH1, bisagra, CH2, CH3, y CH4 de la cadena pesada. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado contiene solamente una cadena ligera humanizada. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado contiene solamente una cadena pesada humanizada. En realizaciones específicas, un anticuerpo humanizado contiene solamente un dominio variable humanizado de una cadena ligera y/o cadena pesada humanizada.

Un anticuerpo humanizado puede ser seleccionado de cualquier clase de inmunoglobulinas, incluyendo IgM, IgG, IgD, IgA e IgE, y cualquier isotipo incluyendo, sin limitación, IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4. El anticuerpo humanizado puede comprender secuencias de más de una clase o isotipo, y se pueden seleccionar dominios constantes particulares para optimizar las funciones efectoras usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Las regiones de marco y de CDR de un anticuerpo humanizado no necesitan corresponder precisamente a las secuencias base, p.e., la CDR de anticuerpo donador o el marco de consenso pueden ser mutagenizado mediante sustitución, inserción y/o deleción de al menos un residuo de amino ácido de forma que la CDR o residuo de marco en ese sitio no corresponde con el anticuerpo donador o el marco de consenso. En una realización preferida, tales mutaciones, sin embargo, no serán exhaustivas. Usualmente, al menos 80%, preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, y lo más preferido al menos 95% de los residuos de anticuerpo humanizados corresponderán a aquellos de la FR y secuencias de CDR base. Como se usa aquí, el término "marco de consenso" se refiere a la región de marco en la secuencia de inmunoglobulina de consenso. Como se usa aquí, el término "secuencia de inmunoglobulina de consenso" se refiere a la secuencia formada a partir de amino ácidos que se encuentran más frecuentemente (o nucleotidos) en una familia de secuencias de inmunoglobulina relacionadas (Ver p.e., Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemania 1987)). En una familia de inmunoglobulinas, cada posición en la secuencia de consenso es ocupada por el amino ácido que se encuentra más frecuentemente en esa posición en la familia. Si dos amino ácidos se encuentran en igual frecuencia, cualquiera puede ser incluido en la secuencia de consenso.

Con respecto a la construcción de DVD-Ig u otras moléculas de proteína de unión, un "enlazante" se usa para denotar polipéptidos que comprenden dos o más residuos de amino ácido unidos por enlaces de péptido y se usan para unir una o más porciones de unión a antígeno. Tales polipéptidos enlazantes son bien conocidos en la técnica (*ver* p.e., p.e., Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448; Poljak et al. (1994) *Structure*, 2: 1121-1123). Enlazantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, GGGGSG (SEQ ID NO:887), GGSGG (SEQ ID NO:888), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:889), GGSGGGGSGS (SEQ ID NO:890), GGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:891), GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:892), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:893), ASTKGP (SEQ ID NO:894), ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO:895), TVAAP (SEQ ID NO:896), TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO:897), AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID NO:898), AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO:899), AKTTPKLGG (SEQ ID NO:900), SAKTTPKLGG (SEQ ID NO:901), SAKTTP (SEQ ID NO:902), RADAAP (SEQ ID NO:903), RADAAPTVS (SEQ ID NO:904), RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO:905), RADAAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:906), SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO:907), ADAAP (SEQ ID NO:908), ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO:909), QPKAAP (SEQ ID NO:910), QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO:911), AKTTPP (SEQ ID NO:912), AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO:913), AKTTAP (SEQ ID NO:914), AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO:915), GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO:916), GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO:917), y GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO:918).

Como se usa aquí, zona "Vernier" se refiere a un subconjunto de residuos de marco que pueden ajustar a la estructura de CDR y mejorar la adaptación al antígeno como lo describe Foote y Winter (1992, J. Mol. Biol. 224:487-499, que está aquí incorporada mediante referencia). Los residuos de la zona Vernier forman una capa que subyace las CDRs y puede impactar en la estructura de las CDRs y la afinidad del anticuerpo.

Como se usa aquí, el término "neutralizar" se refiere a neutralización de la actividad biológica de un antígeno (p.e., la citoquina IL-17) cuando una proteína de unión se une específicamente al antígeno. Preferiblemente, una proteína de unión neutralizante aquí descrita se une a hIL-17 y/o hIL-17A/F produciendo la inhibición de una actividad biológica de hIL-17 y/o hIL-17A/F.

Preferiblemente, la proteína de unión neutralizante se une a hIL-17 y/o hIL-17A/F y reduce una actividad biológica de hIL-17 y/o hIL-17A/F en al menos aproximadamente 20%, 40%, 60%, 80%, 85%, o más. La inhibición de una actividad biológica de hIL-17 y/o hIL-17A/F por una proteína de unión neutralizante se puede evaluar midiendo uno o más indicadores de actividad biológica de hIL-17 y/o hIL-17A/F bien conocidas en la técnica. Por ejemplo inhibición de secreción de IL-6 humana mediante inducción de IL-17 en células HS27.

El término "actividad" incluye actividades tales como la especificidad/afinidad de unión de un anticuerpo por un antígeno, por ejemplo, un anticuerpo anti-hIL-17 que se une a un antígeno de IL-17 y/o la potencia neutralizante de un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo anti-hIL-17 cuya unión a hIL-17 inhibe la actividad biológica de hIL-17, por ejemplo, inhibición de la secreción de IL-6 humana mediante la inducción de IL-17 en células HS27.

El término "epítopo" incluye cualquier determinante de polipéptido capaz de unión específica a una inmunoglobulina o receptor de célula T. En ciertas realizaciones, los determinantes de epítopo incluyen agrupaciones de superficie químicamente activas de moléculas tales como amino ácidos, cadenas laterales de azucar, fosforilo, o sulfonilo, y, en ciertas realizaciones, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, y/o características de carga específicas. Un epítopo es una región de un antígeno que está unida por un anticuerpo. En ciertas realizaciones, se dice que un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando reconoce preferencialmente su antígeno objetivo en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. Se dice que los anticuerpos se "unen al mismo epítopo" si los anticuerpos compiten cruzadamente (uno evita la unión o modula el efecto del otro). Adicionalmente, las definiciones estructurales de epítopos (superposición, similar, idéntico) son informativas, pero las definiciones funcionales son a menudo más relevantes porque abarcan parámtros estructurales (de unión) y funcionales (modulación, competencia).

El término "resonancia de plasmón superficial", como se usa aquí, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real mediante detección de alteraciones de las concentraciones de proteína dentro de una matriz biosensora, por ejemplo

usando el sistema BIAcore (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, NJ). Para descripciones adiconales, ver Jönsson, U., *et al.* (1993) *Ann. Biol. Clin.*, 51: 19-26; Jönsson et al., (1991) *BioTechniques*, 11: 620-627; Johnsson et al., (1995) *J. Mol. Recognit.*, 8: 125-131; y Johnnson et al. (1991) *Anal. Biochem.*, 198: 268-277.

El término "K_{on}" (también "Kon", "kon"), como se usa aquí, pretende referirse a la constante de velocidad de asociación para asociación de una proteína de unión (p.e., un anticuerpo) a un antígeno para formar un complejo de asociación, p.e., complejo anticuerpo/antígeno, como se conoce en la técnica. La "Kon" también es conocida por los términos "constante de velocidad de asociación", o "ka", como se usan aquí intercambiablemente. Este valor indica la velocidad de unión de un anticuerpo a su antígeno objetivo o la velocidad de formación del complejo entre un anticuerpo y antígeno como se muestra en la siguiente ecuación:

Anticuerpo ("Ab") + Antígeno ("Ag")→Ab-Ag.

El término "K_{off}" (también "Koff", "koff"), como se usa aquí, pretende referirse a la constante de velocidad off o "constante de velocidad de disociación", de una proteína de unión (p.e., un anticuerpo) de un complejo de asociación (p.e., un complejo anticuerpo/antígeno) como es conocido en la técnica. Este valor indica la velocidad de disociación de un anticuerpo de su antígeno objetivo o separación del complejo Ab-Ag en el tiempo en el anticuerpo libre y antígeno como se muestra en la siguiente ecuación:

Ab + Ag←Ab-Ag.

El término "K_D" (también "K_d"), como se usa aquí, pretende referirse a la "constante de disociación en equilibrio", y se refiere al valor obtenido en una medida de titulación en equilibrio, o dividiendo la constante de velocidad de disociación (Koff) por la constante de velocidad de asociación (Kon). La constante de velocidad de asociación (Kon), la constante de velocidad de disociación (Koff), y la constante de disociación en equilibrio (K se usan para representar la afinidad de unión de un anticuerpo a un antígeno. Los métodos para determinar las constants de velocidad de asociación y disociación son

bien conocidos en la técnica. El uso de técnicas basadas en fluorescencia ofrece alta sensibilidad y la capacidad de examinar muestras en amortiguadores fisiológicos en equilibrio. Se pueden usar otros criterios e instrumentos experimentales tales como ensayo BIAcore® (análisis de interacción biomolecular) (p.e., instrumento disponible en BIAcore International AB, una compañía GE Healthcare, Uppsala, Suecia). Adicionalmente, también se puede usar un ensayo KinExA® (Ensayo de Exclusión Cinética), disponible en Sapidyne Instruments (Boise, Idaho).

Los términos "marcador" y "marcador detectable" significa una mitad unida al compañero de unión específico, tal como un anticuerpo o un analito, p.e., para hacer detectable la reacción entre los miembros de un par de unión específico, tal como un anticuerpo y un analito. El compañero de unión específico, p.e., anticuerpo o analito, así marcado es referido como "marcado detectablemente". Así, el término "proteína de unión marcada" como se usa aquí, se refiere a una proteína con un marcador incorporado que provee la identificación de la proteína de unión. En una realización, el marcador es un marcador detectable que puede producir una señal que es detectable por medios visuales o instrumentales, p.e., incorporación de un amino ácido radiomarcado o unión a un polipéptido de mitades biotiniladas que pueden ser detectadas mediante avidina o estreptavidina marcada (p.e., estreptavidina que contiene un marcador fluorescente o actividad enzimática que puede ser detectada mediante métodos ópticos o colorimétricos). Ejemplos de marcadores para polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (p.e., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, o ^{153}Sm), cromógenos, marcadores fluorescentes (p.e., FITC, rodamina, fósforos lantánidos), marcadores enzimáticos (p.e., peroxidasa de rábano picante, luciferasa, fosfatasa alcalina), marcadores quimioluminescentes, grupos biotinilados, epítopos de polipéptido predeterminados reconocidos por un reportero secundario (p.e., secuencias de par cremallera de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metal, etiquetas de epítopo); y agentes magnéticos, tales como quelatos de gadolinio. Ejemplos representativos de marcadores empleados comunmente para para inmunoensayos incluyen mitades que producen luz, p.e., compuestos de acridinio, y mitades que producen fluorescencia, p.e., fluoresceína. Otros marcadores están aquí descritos. En este aspecto, la mitad en sí puede no estar detectablemente marcada pero se puede volver detectable a la reacción

108

con aún otra molécula. El uso del término "marcado detectablemente" pretende abarcar el último tipo de marcado detectable.

El término "conjugado de proteína de unión a IL-17" se refiere to una proteína de unión a IL-17 aquí descrita, enlazada químicamente a una segunda mitad química, tal como un agente terapéutico o citotóxico. El término "agente" se usa aquí para denotar un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica, o un extracto hecho a partir de materiales biológicos. Preferiblemente, los agentes terapéuticos o citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, toxina pertussis, taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etoposida, tenoposida, vincristina, vinblastina, colcicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi antracin diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, y puromicina y análogos u homólogos de los mismos. Cuando se emplea en el contexto de un inmunoensayo, un conjugado de proteína de unión a IL-17 puede ser un anticepor marcado detectablemente, que se usa como el anticuerpo de detección.

Los términos "cristal" y "cristalizado" como se usan aquí, se refieren a una proteína de unión (p.e., un anticuerpo), o porción de unión a antígeno del mismo, que existe en la forma de un cristal. Los cristales con una forma del estyado sólido de la materia que es distinta de otras formas tales como el estado sólido amorfo o el estado líquido cristalino. Los cristales están compuestos de arreglos regulares, en repetición, tridimensionales de átomos, iones, moléculas (p.e., proteínas tales como anticuerpos), o ensambles moleculares (p.e., complejos antígeno/anticuerpo). Estos arreglos tridimensionales están dispuestos de acuerdo con relaciones matemáticas específicas que son bien entendidas en el campo. La unidad fundamental, o bloque de construcción que se repite en un cristal se llama la unidad asimétrica. La repetición de la unidad asimétrica en un arreglo que se conforma en una simetría cristalográfica bien definida dada, provee la "celda unitaria" del cristal. La repetición de la celda unitaria por traducciones regulares en todas las tres dimensiones proporciona el cristal. Ver Giegé et al., Chapter 1, *In* Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 2nd ed., (Ducruix y Giegé, eds.) (Oxford University Press, New York, 1999) pp. 1-16.

El término "polinucleótido" significa una forma polimérica de dos o más nucleótidos, ya sea ribonucleótidos o desoxinucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. El término incluye formas de ADN mono y dicatenarias.

El término "polinucléotido aislado", como se usa aquí siginificará un polinucleótido (p.e., de origen genómico, ADNc, o sintético, o alguna combinación de los mismos) que, en virtud de su origen, el "polinucleótido aislado" no está asociado con toda o una porción de un polinucleótido con el cual el "polinucleótido aislado" se encuentra en la naturaleza; está operablemente unido a un polinucleótido al que no está enlazado en la naturaleza; o no se encuentra en la naturaleza como parte de una secuencia más grande.

El término "vector", como se usa aquí, pretende referirse a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al cual ha estado enlazada. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a una asa de ADN dicatenario circular en el cual se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, en donde segmentos de ADN adicionales pueden ser ligados en el genoma viral. Ciertos vectores son capaces de replicación autónoma en una célula hospedera en la cual son introducidos (p.e., vectores bacterianos que tienen un origen bacteriano de replicación y vectores mamíferos episomales). Otros vectores (p.e., vectores mamíferos no episomales) pueden estar integrados en el genoma de una célula hospedera a la introducción en la célula hospedera, y de esta forma son replicados junto con el genoma hospedero. Más aún, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los cuales están están operativamente enlazados. Tales vectores son referidos aquí como "vectores de expresión recombinantes" (o simplemente, "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión de utilidad en las técnicas de ADN recombinante están a menudo en la forma de plásmidos. En la presente descripción, "plásmido" y "vector" se pueden usar intercambiablemente porque el plásmido es la forma de vector más comúnmente usada. Sin embargo, la invención pretende incluir tales otras formas de vectores de expresión, tales como vectores virales (p.e., retrovirus de replicación defectuosa, adenovirus y virus adeno asociados), que sirven funciones equivalentes.

El término "enlazado operablemente" se refiere a una yuxtaposición en donde los componentes descritos están en una relación que les permite funcionar de su manera dispuesta. Una secuencia de control "enlazada operablemente" a una secuencia de codificación está ligada de forma que la expresión de la secuencia de codificación se logra bajo condiciones compatibles con las secuencias de control. Las secuencias "enlazadas operablemente" incluyen tanto secuencias de control de expresión que están contiguas con el gen de interés como secuencias de control de expresión que actúan en *trans* o a una distancia para controlar el gen de interés. El término "secuencia de control de expresión" como se usa aquí se refiere a secuencias de polinucleótido que son necesarias para efectuar la expresión y procesamiento de las secuencias de codificación a las cuales están ligadas. Las secuencias de control de expresión incluyen iniciación, terminación de transcripción apropiadas, secuencias promotoras y potenciadoras; señales de procesamiento de ARN eficientes tales como señales de corte y empalme y poliadenilación; secuencias que estabilizan el ARNm citoplásmico; secuencias que mejoran la eficiencia de traducción (p.e., secuencia de consenso de Kozak); secuencias que potencian la estabilidad de proteína; y cuando se desea, secuencias que potencian la secreción de proteína. La naturaleza de tales secuencias de control difiere dependiendo del organismo hospedero; en procariotes, tales secuencias de control incluyen generalmente promotor, sitio de unión ribosómico, y secuencia de terminación de transcripción; en eucariotes, generalmente tales secuencias de control incluyen promotores y secuencia de terminación de transcripción. El término "secuencias de control" pretende incluir componentes cuya presencia es esencial para la expresión y procesamiento, y también pueden incluir componentes adicionales cuya presencia es ventajosa, por ejemplo, secuencias líder y secuencias de compañero de fusión.

"Transformación", como se define aquí, se refiere a cualquier proceso mediante el cual el ADN exógeno entra a una célula hospedera. La transformación puede ocurrir bajo condiciones naturales o artificiales usando varios métodos bien conocidos en la técnica. La transformación se puede basar en cualquier método conocido para la inserción de secuencias de ácido nucleico foráneas en una célula hospedera procariótica o eucariótica. El método se selecciona con base en la célula hospedera que está siendo

transformada y puede incluir, pero no se limita a, infección viral, electroporación, lipofección, y bombardeo de partícula. Tales células "transformadas" incluyen células establemente transformadas en las cuales el ADN insertado es capaz de replicación ya sea como un plásmido de relicación autónomo o como parte del cromosoma hospedero. También incluyen células que se expresan transitoriamente el ADN o ARN insertado por perídos de tiempo limitados.

El término "célula hospedera recombinante" (o simplemente "célula hospedera"), pretende referirse a una célula en la cual el ADN exógeno ha sido introducido. En una realización, la célula hospedera comprende dos o más (p.e., múltiplee) ácido nucleicos que codifican anticuerpos, tales como las células hospederas descritas en la Patente US No. 7,262,028, por ejemplo. Tales términos pretenden referirse no solamente a la célula sujeto particular, sino a la progenie de tal célula. Debido a que ciertas modificaciones pueden ocurrir en las generaciones posteriores debido a cualquier mutación o influencias ambientales, tal progenie puede, de hecho, no ser idéntica a la célula base, pero está aún incluida en el alcance del término "célula hospedera" como se usa aquí. En una realización, las células hospederas incluyen células procarióticas y eucarióticas seleccionadas de cualquiera de los Reinos de la vida. En otra realización, las células eucarióticas incluyen células de protisto, fúngicas, de planta y animal. En otra realización, las células hospederas incluyen, pero no se limitan a la línea celular procariótica *Escherichia coli*; líneas celulares mamíferas CHO, HEK 293, COS, NS0, SP2 y PER.C6; la línea celulas de insecto Sf9; y la célula fúngica *Saccharomyces cerevisiae*.

Se pueden usar técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótido, y cultivo y transformación de tejido (p.e., electroporación, lipofección). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se pueden realizar de acuerdo con las especificaciones del fabricante o como se realiza comúnmente en la técnica, o como se describe aquí. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden ser generalmente realizados de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas citadas y discutidas a lo largo de la presente descripción. Ver p.e., Sambrook et al., Molecular Cloning: A

Laboratory Manual, 2nd ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989).

"Organismo transgénico", como se conoce en la técnica, se refiere a un organismo que tiene células que contienen un transgen, en donde el transgen introducido en el organismo (o un ancestro del organismo) expresa un polipéptido que no está naturalmente expresado enel organismo. Un "transgen" es un constructo de ADN, que está establemente y operablemente integrado en el genoma de una célula de la cual se desarrolla el organismo transgénico, dirigiendo la expresión de un producto de gen codificado en uno o más tipos de células o tejidos del organismo transgénico.

El término "regular" y "modular" se usan intercambiablemente, y, como se usan aquí, se refieren a un cambio o una alteración de la actividad de una molécula de interés (p.e., la actividad biológica de hIL-17). La modulación puede ser un aumento o un descenso de la magnitud de una cierta actividad o función de la molécula de interés. Las actividades y funciones ejemplares de una molécula incluyen, pero no se limitan a, característica de unión, actividad enzimática, activación del receptor celular, y transducción de señal

Correspondientemente, el término "modulador" como se usa aquí, es un compuesto capaz de cambiar o alterar una actividad o función de una molécula de interés (p.e., la actividad biológica de hIL-17). Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o descenso de la magnitud de una cierta actividad o función de una molécula comparada con la magnitud de la actividad o función observada en la ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de al menos una actividad o función de una molécula. Inhibidores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, anticuerpos, pepticuerpos, carbohidratos o moléculas orgánicas pequeñas. Los pepticuerpos están descritos en p.e., WO01/83525.

El término "agonista", como se usa aquí, se refiere a un modularod que, cuando es contactado con una molécula de interés, causa un aumento en la magnitud de una cierta actividad o función de la molécula, comparada con la magnitud de la actividad o función observada en la ausencia del agonista. Agonistas de interés particulares pueden incluir, pero no se limitan a,

polipéptidos de IL-17, ácido nucleicos, carbohidratos, o cualquier otra molécula que se une a hIL-17.

Los términos "antagonista" e "inhibidor", como se usan aquí, se refieren a un modulador que, cuando se contacta con una molécula de interés causa una disminución en la magnitud de una cierta actividad o función de la molécula comparada con la magnitud de la actividad o función observada en la ausencia del antagonista. Antagonistas particulares de interés incluyen aquellos que bloquean o modulan la actividad biológica o inmunológica de hIL-17A y/o hIL-17A/F. Antagonistas e inhibidores de hIL-17A y/o hIL-17A/F pueden incluir, pero no se limitan a, proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, o cualquier otra molécula, que se une a hIL-17A y/o hIL-17A/F.

Como se usa aquí, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de una terapia que es suficiente para reducir o mejorar la severidad y/o duración de un trastorno o uno o más síntomas del mismo, evitar el avance de un trastorno, causar la regresión de un trastorno, evitar la recurrencia, desarrollo, aparición o progresión de uno o más síntomas asociados con un trastorno, detectar un trastorno, o potenciar o mejorar el(los) efecto(s) profiláctico(s) o terapeutico(s) de otra terapia (p.e., agente profiláctico o terapéutico).

"Paciente" y "sujeto" se puede usar intercambiablemente aquí para referirse a un animal, tal como un mamífero, incluyendo un primate (por ejemplo, un humano, un mico, y un chimpancé), un no primate (por ejemplo, una vaca, un cerdo, un camello, una llama, un caballo, una cabra, un conejo, una oveja, un hámster, un conejillo de indias, un gato, un perro, una rata, un ratón una ballena), un pájaro (p.e., un pato o un ganzo), y un tiburón. Preferiblemente, el paciente o sujeto es un humano, tal como un humano que está siendo tratado o evaluado para una enfermedad, trastorno o condición, un humano en riesgo de una enfermedad, trastorno o condición, un humano que tiene una enfermedad, trastorno o condición, y/o humano que está siendo tratado para una enfermedad, trastorno o condición.

El término "muestra", como se usa aquí, se usa en su sentido más amplio. Una "muestra biológica", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, cualquier cantidad de una sustancia de una cosa viviente o inidialmente cosa

viviente. Tales cosas vivientes incluyen, pero no se limitan a, humanos, primates no humanos, ratones, ratas, micos, perros, conejos y otros animales. Tales sustancias incluyen, pero no se limitan a, sangre, (p.e., sangre entera), plasma, suero, orina, fluido amniótico, fluido sinovial, células endoteliales, leucocitos, monocitos, otras células, órganos, tejidos, médula espinal, glandulas linfáticas y bazo.

"Componente", "componentes" y "al menos un componente" se refieren a un anticuerpo de captura, un ancicuerpo de detección o conjugado, un control, un calibrador, una serie de calibradores, un panel de sensibilidad, un recipiente, un amortiguador, un diluyente, una sal, una enzima, un co-factor para una enzima, un reactivo de detección, un reactivo/solución de pretratamiento, un sustrato (p.e., como una solución), una solución de detención, y similares, que se pueden incluir en un kit para ensayo de una muestra de prueba, tal como una orina, suero o muestra de plasma del paciente, de acuerdo con los métodos descritos aquí y otros métodos conocidos en la técnica. Así, en el contexto de la presente revelación, "al menos un componente", "componente" y "componentes" pueden incluir un polipéptido u otro analito como antes, tal como una composición que comprende un analito tal como polipéptido, que está opcionalmente inmovilizado en un soporte sólido, tal como mediante unión a un anticuerpo anti-analito (p.e., anti-polipéptido). Algunos componentes pueden estar en solución o liofilizados para reconstitución para uso en un ensayo.

"Control" se refiere a una composición conocida por no ser un analito ("control negativo") o contener analito ("control positivo"). Un control positivo puede comprender una concentración conocida de analito. "Control", "control positivo" y "calibrador" se puede usar aquí intercambiablemente para referirse a una composición que comprende una concentración conocida de analito. Se puede usar un "control positivo" para establecer características de realización de ensayo y es un indicador útil de la integridad de los reactivos (p.e., analitos).

"Corte predeterminado" y "nivel predeterminado" se refiere generalmente a un valor de corte de ensayo que se usa para evaluar los resultados de eficacia de diagnóstico/pronóstico/terapéutica comparando los resultados del ensayo contra el corte/nivel predeterminado, en donde el corte/nivel predeterminado ya ha sido enlazado o asociado con varios parámetros clínicos

(p.e., severidad de enfermedad, progresión/no progresión/mejoramiento, etc.). Aunque la presente revelación puede proporcionar niveles predeterminados ejemplares, es bien conocido que los valores de corte pueden variar dependiendo de la naturaleza del inmunoensayo (p.e., anticuerpos empleados, etc.). Está además bien dentro de la habilidad ordinaria de aquel de la técnica adaptar la revelación presente para otros inmunoensayos para obtener valores de corte específicos de inmunoensayo para aquellos otros inmunoensayos basados en esta revelación. Mientras que el valor preciso del corte/nivel predeterminado puede variar entre esayos, las correlaciones aquí descritas (si las hay) deben ser generalmente aplicables.

"Reactivo de pretratamiento" p.e., reactivo de lisis, precipitación y/o solubilización, como se usa en un ensayo de diagnóstico aquí descrito es uno que lisa cualquier célula y/o solubiliza cualquier analito que está presente en una muestra de prueba. El pretratamiento no es necesario para todas las muestras, como se describe aquí adicionalmente. Entre otras cosas, la solubilización del analito (p.e., polipéptido de interés) puede suponer la liberación del analito de cualquier proteína de unión endógena presente en la muestra. Un reactivo de pretratamiento puede ser homogéneo (no requiere un paso de separación) o heterogéneo (que requiere un paso de separación). Con el uso de un reactivo de pretratamiento heterogéneo hay remoción de cualquier proteína de unión de analito precipitado de la muestra de prueba antes de proceder al siguiente paso del ensayo.

"Reactivos de control de calidad" en el contexto de inmunoensayos y kits aquí descritos, incluyen, pero no se limitan a, calibradores, controles, y páneles de sensibilidad. Típicamente se usa un "calibrador" o "estándar" (p.e., uno o más, tales como una pluralidad) con el fin de establecer curvas de calibración (estándar) para interpolación de la concentración de un analito, tal como un anticuerpo o un analito. Alternativamente, se puede usar un solo calibrador, que está cerca de un corte positivo/negativo predeterminado. Se pueden usar múltiples calibradores (p.e., más de un calibrador o una cantidad variable de calibradores en conjunto con el fin de comprender un "panel de sensibilidad."

"Riesgo" se refiere a la posibilidad o probabilidad que ocurra un evento particular particular ya sea en el presente o en algún punto en el futuro. "Estratificación del riesgo" se refiere a un arreglo de factores de riesgo clínicos conocidos que permiten a los médicos clasificar pacientes en riesgo bajo,

moderado, alto o más alto de desarrollar una enfermedad, trastorno o condición particular.

"Específico" y "especificidad" en el contexto de una interacción entre miembros de un par de unión específico (p.e., un antígeno (o fragmento del mismo) y un anticuerpo (o fragmento antigénicamente reactivo del mismo)) se refiere a la reactividad selectiva de la interacción. La frase "se une específicamente a" y frases análogas se refieren a la habilidad de los anticuerpos (o fragmentos antigénicamente reactivos de los mismos) para unirse específicamente al analito (o un fragmento del mismo) y no se unen específicamente a otra entidades.

"Compañero de unión específica" es un miembro de un par de unión específica. Un par de unión específica comprende dos moléculas diferentes, que se unen específicamente entre sí por medios químicos o físicos. Por lo tanto, además de los pares de unión específicos de antígeno y anticuerpo de los inmunoensayos comunes, otros pares de unión específica pueden incluir biotina y avidina (o estreptavidina), carbohidratos y lectinas, secuencias de nucleotido complementarias, moléculas efectoras y receptoras, cofactores y enzimas, inhibidores de enzima y enzimas, y similares. Adicionalmente, los pares de unión específica pueden incluir miembros que son análogos de los miembros de unión específica originales, por ejemplo, un analito-análogo. Los miembros de unión específica inmunoreactivos incluyen antígenos, fragmentos de antígeno, y anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales y policlonales así como complejos, fragmentos, y variantes (incluyendo fragmentos de variantes) de los mismos, ya sea asilados o producidos recombinantemente.

"Variante" como se usa aquí significa un polipéptido que difiere de un polipéptido dado (p.e., IL-17, BNP, NGAL, o polipéptido de VIH, o anticuerpo anti-polipéptido) en la secuencia de amino ácido por la adición (p.e., inserción), deleción, o sustitución conservativa de amino ácidos, pero que retiene la actividad biológica del polipéptido dado (p.e., una IL-17 variante puede competir con el anticuerpo anti-IL-17 para unión a IL-17). Una sustitución conservativa de un amino ácido, p.e., reemplazo de un amino ácido con un amino ácido diferente de propiedades similares (p.e., hidrofilicidad y grado y distribución de regiones cargadas) es reconocido en la técnica como que involucra típicamente un cambio menor. Estos cambios menores pueden ser

identificados, en parte, considerando el índice hidropático de los amino ácidos, como se entiende en la técnica (ver, p.e., Kyte et al., *J. Mol. Biol.*, 157: 105-132 (1982)). El índice hidropático de un amino ácido se basa en una consideración de su hidrofobicidad y carga. Se conoce en la técnica que los amino ácidos de índices hidropáticos similares pueden ser sustituidos y aún retienen la función de proteína. En un aspecto, los amino ácidos que tienen índices hidropáticos de ± 2 están sustituidos. La hidrofilicidad de los amino ácidos también se puede usar para revelar las sustituciones que producirían proteínas que retienen la función biológica. Una consideración de la hidrofilicidad de los amino ácidos en el contexto de un péptido permite el cálculo de la hidrofilicidad promedio local más grande de ese péptido, una medida útil que ha sido reportada para correlacionarse bien con la antigenicidad y la inmunogenicidad (ver p.e., Patente US No. 4,554,101). La sustitución de amino ácidos que tienen valores de hidrofilicidad similares pueden producir péptidos que retienen la actividad biológica, por ejemplo inmunogenicidad, como se entiende en la técnica. En un aspecto, las sustituciones se realizan con amino ácidos que tienen valores de hidrofilicidad entre ± 2 entre sí. Tanto el índice de hidrofilicidad como el valor de hidrofilicidad de los amino ácidos están influenciados por la cadena lateral particular de ese amino ácido. Consistente con esa observación, se entiende que las sustituciones de amino ácido que son compatibles con la función biológica dependen de la similitud relativa de los amino ácidos, y particularmente las cadenas laterales de aquellos amino ácidos, revelado por la hidrofobicidad, hidrofilicidad, carga, tamaño, y otras propiedades. "Variante" también se puede usar para describir un polipéptido o fragmento del mismo que ha sido procesado diferencialmente, tal como mediante proteólisis, fosforilación, u otra modificación post-traduccional, aunque reitene su anticipad biológica o reactividad de antígeno, p.e., la capacidad de unirse a IL-17. El uso de "variante" aquí pretende abarcar fragmentos de un variante a menos que se contradiga de otra forma por el contexto.

I. Anticuerpos que se unen a IL-17 humana.

Un aspecto de la presente invención provee anticuepos monoclonales murinos aislados, o porciones de unión a antígeno de los mismos, que se unen a IL-17 con alta afinidad, una velocidad de disociación lenta, y alta capacidad neutralizante. Un segundo aspecto de la invención provee anticuerpos

MB

quiméricos que se unen a IL-17. Un tercer aspecto de la invención provee anticuerpos de CDR injertada, o porciones de unión a antígeno de los mismos, que se unen a IL-17. Un cuarto aspecto de la invención provee anticuerpos humanizados, o porciones de unión a antígeno de los mismos, que se unen a IL-17. Un quinto aspecto de la invención provee moléculas de inmunoglobulina de dominio variable dual (DVD-Ig™) que se unen a IL-17 y otro objetivo. Preferiblemente, los anticuerpos o porciones de los mismos, son anticuerpos aislados. Preferiblemente, los anticuerpos de la invención son anticuerpos anti-IL-17A humana y/o anti-IL-17A/F humana neutralizantes.

A. Método para preparar anticuerpos anti IL-17

Los anticuerpos anti IL-17 de la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de muchas técnicas conocidas en el arte.

1. Anticuerpos anti-IL-17 monoclonales usando tecnología de Hibridoma

Los anticuerpos monoclonales se pueden preparar usando una amplia variedad de técnicas conocidas en el arte, incluyendo el uso de tecnologías de hibridoma, recombinante, y despliegue del fago, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales se puede producir usando técnicas de hibridoma, incluyendo las conocidas en la técnica y enseñadas, por ejemplo, en Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, 2nd ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988); Hammerling, et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981) (dichas referencias incorporadas mediante referencia en su totalidad). El término "anticuerpo monoclonal" como se usa aquí no está limitado a anticuerpos producidos mediante tecnología de hibridoma. El término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo que se deriva de un solo clon, incluyendo cualquier clon eucariótico, procariótico, o de fago, y no del método mediante el cual se produce.

Los métodos para producir y seleccionar anticuerpos específicos anti-IL-17 usando tecnología de hibridoma son de rutina y bien conocidos en la técnica. En una realización, la presente invención provee métodos para generar anticuerpos monoclonales así como anticuerpos producidos mediante

el método que comprende cultivar una célula de hibridoma que secreta un anticuerpo de la invención, en donde el hibridoma, es preferiblemente generado fusionando esplenocitos aislados de un ratón inmunizado con un antígeno de la invención, con células de mieloma y luego seleccionar los hibridomas resultantes de la fusión para clones de hibridoma que secretan un anticuerpo capaz de unirse a un polipéptido de la invención. Brevemente, los ratones pueden ser inmunizados con un antígeno de IL-17. En una realización preferida, el antígeno de IL-17 es administrado con un adyuvante para estimular la respuesta inmune. Tales adyuvantes incluyen adyuvante de Freund completo o incompleto, RIBI (muramil dipéptidos) o ISCOM (complejos inmunoestimuladores). Tales adyuvantes pueden proteger el polipéptido de la rápida dispersión secuestrándolo en un depósito local, o pueden contener sustancias que estimulan el hospedero para secretar factores que son quimiotácticos para macrófagos y otros componentes del sistema inmune. Preferiblemente, si un polipéptido está siendo administrado, el esquema de inmunización involucrará dos o más administraciones del polipéptido, extendidas durante varias semanas.

Después de la inmunización de un animal con un antígeno IL-17, se pueden obtener del animal anticuerpos y/o células que producen anticuerpo obtained. Se obtiene un suero que contiene anticuerpo anti-IL-17 del animal mediante sangrado o sacrificando el animal. El suero se puede usar como se obtiene del animal, se puede obtener una fracción de inmunoglobulina del suero, o los anticuerpos anti-IL-17 pueden ser purificados del suero. El suero o las inmunoglobulinas obtenidas de esta manera son policlonales, teniendo por ende, un arreglo de propiedades heterogéneo.

Una vez se detecta una respuesta immune, p.e., anticuerpos específicos para el antígeno IL-17 son detectados en el suero de ratón, el bazo del ratón es recolectado y los esplenocitos aislados. Los esplenocitos son entonces fusionados mediante técnicas bien conocidas a cualquier célula de mieloma adecuada, por ejemplo células de la línea celular SP20 disponible en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, Virginia, US). Los hibridomas son seleccionados y clonados mediante dilución limitada. Los clones de hibridoma son entonces ensayados mediante métodos conocidos en la técnica para células que secretan anticuerpos capaces de unirse a IL-17. Se

puede generar fluido ascites, que contiene generalmente altos niveles de anticuerpos, inmunizando ratones con clones de hibridoma positivos.

En otra realización, los hibridomas inmortalizados que producen anticuerpo se pueden preparar del animal inmunizado. Después de inmunización, el animal es sacrificado y las células B esplénicas son fusionadas a células de mieloma inmortalizadas bien conocidas en la técnica. Ver, p.e., Harlow y Lane, *supra*. En una realización preferida, las células de mieloma no secretan polipéptidos de inmunoglobulina (una línea celular no secretora). Después de fusion y selección antibiótica, los hibridomas son seleccionados usando IL-17, o una porción de la misma, o una célula que expresa IL-17. En una realización preferida, la selección inicial se realiza usando un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o un radioinmunoensayo (RIA), preferiblemente una ELISA. Un ejemplo de selección de ELISA se provee en la Publicación PCT No. WO 00/37504, aquí incorporada mediante referencia.

Se seleccionan, clonan y seleccionan adicionalmente hibridomas que producen anticuerpo anti-IL-17, para características deseables, incluyendo crecimiento de hibridoma robusto, alta producción de anticuerpo y características de anticuerpo deseables, como se discute mejor más adelante. Los hibridomas pueden ser cultivados y expandidos *in vivo* en animales singenéicos, en animales que carecen de un sistema inmune, p.e., ratones desnudos, o en cultivo celular *in vitro*. Los métodos para seleccionar, clonar y expandir hibridomas son bien conocidos por los expertos en la técnica.

En una realización preferida, los hibridomas son hibridomas de ratón, como se describieron anteriormente. En otra realización preferida, los hibridomas son producidos en una especie no humana, no ratón, tal como ratas, ovejas, cerdos, cabras, ganado o caballos. En otra realización, los hibridomas son hibridomas humanos en los cuales un myeloma no secretor humano está fusionado con una célula que expresa un anticuerpo anti-IL-17.

Los fragmentos de anticuerpo que reconocen epítopos específicos se puede generar mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, fragmentos Fab y F(ab')2 de la invención pueden ser producidos mediante clivado proteolítico de moléculas de inmunoglobulina, usando enzimas tales como papaína (para

producir fragmentos de Fab) o pepsina (para producir fragmentos F(ab')2). Los fragmentos F(ab')2 contienen la region variable, la region constante de cadena ligera y el dominio CH1 de la cadena pesada.

2. Anticuerpos Anti-IL-17 monoclonales usando SLAM

En otro aspecto de la invención, se generan anticuerpos recombinantes a partir de linfocitos simples aislados usando un procedimiento referido en la técnica como el método de anticuerpo de linfocito seleccionado (SLAM), como se describe en la Patente No. 5,627,052; Publicación PCT No. WO 92/02551; y Babcook et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 7843-7848 (1996). En este método se seleccionan células simples que secretan los anticuerpos de interés, p.e., linfocitos derivados de cualquiera de los animals inmunizados descritos en la Sección 1, usando un ensayo de placa hemolítica específica de antígeno, en donde el antígeno IL-17, o un fragmento del mismo, está acoplado a glóbulos rojos de oveja usando un enlazante, tal como biotina, y se usa para identificar células que secretan anticuerpos con especificidad para IL-17. Después de la identificación de las células de interés que secretan anticuerpo, los ADNc de region variable de cadena pesada y ligera son rescatados de las células mediante PCR de transcirptasa reversa y estas regiones variables pueden entonces ser expresadas, en el contexto de regiones constantes de inmunoglobulina apropiadas (p.e., regiones constantes humanas), en células hospederas mamíferas, tales como células COS o CHO. Las células trasnfectadas con las secuencias de inmunoglobulina amplificadas, derivadas de linfocitos seleccionados *in vivo*, pueden entonces someterse a análisis y selección adicionales *in vitro*, por ejemplo mediante filtrado de las células transfectadas para aislar las células que expresan anticuerpos a IL-17. Las secuencias de inmunoglobulina identificadas amplificadas pueden ser además manipuladas *in vitro*, tal como mediante métodos de maduración de afinidad *in vitro* tales como los descritos en la publicación PCT No. WO 97/29131 y Publicación PCT No. WO 00/56772.

3. Anticuerpos Anti-IL-17 monoclonales usando animales transgénicos

En otra realización de la presente invención, los anticuerpos son producidos inmunizando un animal no humano que comprende algunos, o

todos los puntos de inmunoglobulina humana con un antígeno de IL-17. En una realización preferida, el animal no humano es un ratón transgénico XENOMOUSE, una cepa de ratón diseñada que comprende fragmentos grandes de los puntos de inmunoglobulina humana y es deficiente en producción de anticuerpo de ratón. Ver, p.e., Green et al., *Nature Genetics*, 7: 13-21 (1994) y Patentes US Nos. 5,916,771; 5,939,598; 5,985,615; 5,998,209; 6,075,181; 6,091,001; 6,114,598 y 6,130,364. Ver también Publicaciones PCT Nos. WO 91/10741, publicada el 25 de Julio de 1991, WO 94/02602, publicada el 3 de Febrero de 1994, WO 96/34096 y WO 96/33735, ambas publicadas el 31 de Octubre de 1996, WO 98/16654, publicada el 23 de Abril de 1998, WO 98/24893, publicada el 11 de Junio de 1998, WO 98/50433, publicada el 12 de Noviembre de 1998, WO 99/45031, publicada el 10 de Septiembre de 1999, WO 99/53049, publicada el 21 de Octubre de 1999, WO 00 09560, publicada el 24 de Febrero de 2000 y WO 00/037504, publicada el 29 de Junio de 2000. El ratón transgénico XENOMOUSE produce un repertorio humano tipo adulto de anticuerpos totalmente humanos, y genera Mabs humanos específicos de antígeno. El ratón transgénico XENOMOUSE contiene aproximadamente 80% del repertorio de anticuerpo humano a través de la introducción de fragmentos YAC de configuración de línea germinal de tamaño de megabase de los puntos de cadena pesada humana y x puntos de cadena ligera. Ver, Mendez et al., *Nature Genetics*, 15:146-156 (1997); y Green y Jakobovits, *J. Exp. Med.*, 188: 483-495 (1998), cuyas revelaciones están aquí incorporadas mediante referencia..

4. Anticuerpos anti-IL-17 monoclonales usando librerías de anticuerpo recombinantes

Los métodos *in vitro* también se pueden usar para preparar los anticuerpos de la invención, en donde una librería de anticuerpo es seleccionada para identificar un anticuerpo que tiene la especificidad de unión deseada. Los métodos para tal selección de librerías de anticuerpo recombinantde son bien conocidos en la técnica e incluyen métodos descritos en, por ejemplo, Ladner et al., Patente US No. 5,223,409; Kang et al., Publicación PCT No. WO 92/18619; Dower et al., Publicación PCT No. WO 91/17271; Winter et al., Publicación PCT No. WO 92/20791; Markland et al., Publicación PCT No. WO 92/15679; Breitling et al., Publicación PCT No. WO 93/01288; McCafferty et al., Publicación PCT No. WO 92/01047; Garrard

et al., Publicación PCT No. WO 92/09690; Fuchs et al., *Bio/Technology*, 9: 1369-1372 (1991); Hay et al., *Hum. Antibod. Hybridomas*, 3: 81-85 (1992); Huse et al., *Science*, 246: 1275-1281 (1989); McCafferty et al., *Nature*, 348: 552-554 (1990); Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993); Hawkins et al., *J. Mol. Biol.*, 226: 889-896 (1992); Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991); Gram et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 3576-3580 (1992); Garrard et al., *Bio/Technology*, 9: 1373-1377 (1991); Hoogenboom et al., *Nucl. Acid Res.*, 19: 4133-4137 (1991); y Barbas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 7978-7982 (1991); publicación de solicitud de patente US No. 2003/0186374; y Publicación PCT No. WO 97/29131, cuyos contenidos de cada una están incorporados aquí mediante referencia.

La librería de anticuerpo recombinante puede ser de un sujeto humanizado con IL-17A o IL-17F, o una porción de IL-17A o IL-17F. Alternativamente, la librería de anticuerpo recombinante puede ser de un sujeto inócuo, p.e., uno que no ha sido inmunizado con IL-17A o IL-17F, tal como una librería de anticuepro humano de un sujeto humano que no ha sido inmunizado con IL-17A o IL-17F humana. Los anticuerpos de la invención son elegidos mediante selección de la librería de anticuerpo recombinante con el péptido que comprende IL-17 humana para así seleccionar aquellos anticuerpos que reconocen IL-17. Los métodos para conducir tal elección y selección son bien conocidos en la técnica, tal como en las referencias del párrafo anterior. Para seleccionar los anticuerpos de la invención que tienen afinidades de unión particulares para hIL-17, tales como aquellas de disociarse de la IL-17 humana con una constante de velocidad k_{off} particular, se puede usar el método conocido en la técnica de resonancia de plasmón superficial para seleccionar anticuerpos que tienen la constante de velocidad k_{off} deseada. Para seleccionar los anticuerpos de la invención que tienen una actividad neutralziante para hIL-17, tales como aquellos con un IC_{50} particular, se puedne usar métodos estándar conocidos en la técnica para evaluar la inhibición de la actividad de hIL-17.

En un aspecto, la invención se relaciona con un anticuerpo aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo, que se se une a IL-17 A humana y/o IL-17 humana. Preferiblemente, el anticuerpo es un anticuerpo neutralizante. En varias realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo recombinante o un anticuerpo monoclonal.

Por ejemplo, los anticuerpos de la presente invención también pueden ser generados usando varios métodos de despliegue del fago conocidos en la técnica. En los métodos de despliegue del fago, los dominios del anticuerpo funcionales son mostrados sobre la superficie de partículas de fago las cuales portan las secuencias de polinucleótido que los codifican. En un particular, tal fago puede ser utilizado para mostrar los dominios de unión a antígeno expresados a partir de un repertorio o librería de anticuerpo combinacional (p.e., humana o murina). El fago que expresa un dominio de unión a antígeno que se une al antígeno de interés puede ser seleccionado o identificado con antígeno, p.e., usando antígeno marcado o antígeno enlazado o capturado en una superficie sólida o perla. El fago usado en estos métodos es típicamente fago filamentoso que incluye los dominios de unión fd y M13 expresados del fago con dominios de anticuerpo Fv estabilizado con Fab, Fv o disulfuro fusionados recombinantemente a cualquiera del gen II del fago o proteína del gen VIII. Ejemplos de métodos de despliegue del fago que se pueden usar para preparar los anticuerpos de la presente invención incluyen aquellos revelados en Brinkmann et al., *J. Immunol. Methods*, 182: 41-50 (1995); Ames et al., *J. Immunol. Methods*, 184: 177-186 (1995); Kettleborough et al., *Eur. J. Immunol.*, 24: 952-958 (1994); Persic et al., *Gene*, 187: 9-18 (1997); Burton et al., *Advances in Immunology*, 57:191-280 (1994); Publicaciones PCT Nos. WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047 (PCT/GB91/01134); WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401; y Patentes US Nos. 5,698,426; 5,223,409; 5,403,484; 5,580,717; 5,427,908; 5,750,753; 5,821,047; 5,571,698; 5,427,908; 5,516,637; 5,780, 225; 5,658,727; 5,733,743 y 5,969,108; cada una de las cuales está incorporada aquí mediante referencia en su totalidad.

Como se describe en las presentes referencias, después de la selección del fago, las regiones que codifican el anticuerpo en el fago pueden ser asiladas y usadas para generar anticuerpos enteros que incluyen anticuerpos humanos y cualquier otro fragmento de unión a antígeno deseado, y expresados en cualquier hospedero deseado, incluyendo células mamíferas, células de insecto, células de planta, levadura, y bacterias, p.e., descritas en detalle más adelante. Por ejemplo, las técnicas para producir recombinantemente fragmentos Fab, Fab' y F(ab')2 también pueden ser empleadas usando métodos conocidos en la técnica, tales como los revelados

125

en la publicación PCT WO 92/22324; Mullinax et al., *BioTechniques*, 12(6): 864-869 (1992); y Sawai et al., *Am. J. Reprod. Immunol.*, 34: 26-34 (1995); y Better et al., *Science*, 240: 1041-1043 (1988), (dichas referencias incorporadas mediante referencia en su totalidad). Ejemplos de técnicas que se pueden usar para producir Fvs de cadena sencilla y anticuerpos incluyen aquellos descritos en las Patentes US Nos. 4,946,778 y 5,258, 498; Huston et al., *Methods in Enzymology*, 203: 46-88 (1991); Shu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 7995-7999 (1993); y Skerra et al., *Science*, 240: 1038-1041 (1988).

Alternativo a la selección de librerías de anticuerpo recombinantes mediante despliegue del fago, se pueden aplicar otras metodologías conocidas en la técnica para seleccionar grandes librerías combinacionales para la identificación de anticuerpos de especificidad dual de la invención. Un tipo de sistema de expresión alternativo es uno en el cual la librería de anticuerpo recombinante es expresada como fusiones ARN-proteína, descritas en la Publicación PCT No. WO 98/31700 by Szostak y Roberts, y en Roberts, R.W. y Szostak, J.W. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 12297-12302. En este sistema, se crea una fusión covalente entre un ARNm y el péptido o proteína que lo codifica por traducción *in vitro* de ARNm sintéticos que portan puromicina, un antibiótico aceptor peptidilo, en su entremo 3'. Así, un ARNm específico puede ser enriquecido de una mezcla compleja de ARNm (p.e., una librería combinacional) con base en las propiedades del péptido o proteína codificada, *p.e.*, anticuerpo, o porción del mismo, tal como unión del anticuerpo, o porción del mismo, al antígeno de especificidad dual. Las secuencias de ácido nucleico que codifican anticuerpos, o porciones de los mismos, recuperadas de la selección de tales librerías pueden ser expresadas por medios recombinantes como se describió anteriormente (p.e., en células hospederas mamíferas) y, más aún, pueden ser sometidas a maduración de afinidad adicional mediante rondas adicionales de selección de fusiones de ARNm-péptido en las cuales se han introducido mutaciones en la(s) secuencia(s) originalmente seleccionada(s), o por otros métodos para afinidad de maduración *in vitro* de anticuerpos recombinantes.

En otro enfoque, los anticuerpos base también pueden ser generados usando métodos de despliegue en levadura conocidos en la técnica. En los métodos de despliegue en levadura, se usan métodos genéticos para atar dominios de anticuerpo a la pared celular de la levadura y mostrarlos sobre la

superficie de la levadura. En particular, tal levadura puede ser utilizada para mostrar los dominios de unión a antígeno expresados a partir de un repertorio o librería de anticuerpo combinacional (p.e., humana o murina). Ejemplos de métodos de despliegue en levadura que se pueden usar para preparar los anticuerpos de la presente invención incluyen aquellos revelados en Wittrup, et al. Patente U.S. No. 6,699,658 incorporada aquí mediante referencia.

B. Producción de anticuerpos IL-17 recombinantes

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser producidos mediante cualquiera de un número de técnicas conocidas en el arte. Por ejemplo, expression desde células hospederas, en donde el(los) vector(es) de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera son transfectados en una célula hospedera mediante técnicas estándar. Las diferentes formas del término "transfección" pretenden abarcar una amplia variedad de técnicas usadas comúnmente para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedera procariótica o eucariótica, p.e., electroporación, precipitación de fosfato de calcio, transfección de DEAE-dextrano y similares. Aunque es posible expresar los anticuerpos de la invención en células hospederas procarióticas o eucarióticas, es preferible la expresión de anticuerpos en células eucarióticas, y lo más preferido, en células hospederas mamíferas, porque tales células eucarióticas (y en particular células mamíferas) son más probables que las células procarióticas a ensamblarse y secretar un anticuerpo inmunológicamente activo y apropiadamente plegado.

Células hospederas mamíferas ejemplares para expresar los anticuerpos recombinantes de la invención incluyen Ovario de Hámster Chino (células CHO) (incluyendo células dhfr-CHO, descritas en Urlaub y Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 4216-4220, usadas con un marcador seleccionable DHFR, p.e., descritas en R. J. Kaufman y P. A. Sharp (1982) *Mol. Biol*,. 159: 601-621), células de myeloma NS0, células COS y células SP2. Cuando los vectores de expresión recombinante que codifican para los genes de anticuerpo son introducidos en las células hospederas mamíferas, los anticuerpos se producen cultivando las células hospederas por un período de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospederas o, más preferiblemente, la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el cual se cultivan las células hospederas. Los anticuerpos pueden

ser recuperados del medio de cultivo usando métodos de purificación de proteína estándar.

Las células hospederas también se pueden usar para producir fragmentos de anticuerpo funcionales, tales como fragmentos Fab o moléculas de scFv. Se entenderá que variaciones del procedimiento anterior están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, puede ser deseable transfectar una célula hospedera con ADN que codifica fragmentos funcionales de cualquiera de la cadena ligera y/o cadena pesada de un anticuerpo de esta invención. También se puede usar tecnología de ADN recombinante para remover algo o todo del ADN que codifica cualquiera o ambas de las cadenas ligera y pesada que no son necesarias para la unión a los antígenos de interés. Las moléculas expresadas de tales moléculas de ADN truncadas también están abarcadas por los anticuerpos de la invención. Adicionalmente, se pueden producir anticuerpos bifuncionales en los cuales una cadena pesada y una cadena ligera son un anticuerpo de la invención y la otra cadena pesada y ligera son específicos para un antígeno diferente a los antígenos de interés entrecruzando un anticuerpo de la invención con un segundo anticuerpo mediante métodos de entrecruzamiento químico estándar.

En un sistema preferido para expresión recombinante de un anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, de la invención, un vector de expresión recombinante que codifica tanto la cadena pesada del anticuerpo y la cadena ligera del anticuerpo es introducido en células dhfr-CHO mediante transfección mediada por fosfato de calcio. Dentro del vector de expresión recombinante, los genes de cadena pesada y ligera del anticuerpo están cada uno operativamente enlazados a elementos reguladores de potenciador de CMV/promotor de AdMLP para dirigir altos niveles de transcripción de los genes. El vector de expresión recombinante también porta un gen DHFR, que permite la selección de células CHO que han sido transfectadas con el vector usando selección/amplificación con metotrexato. Las células hospederas transformantes seleccionadas son cultivadas para permitir la expresión de las cadenas pesada y ligera de anticuerpo y el anticuerpo intacto es recuperado del medio de cultivo. Se usan técnicas de biología molecular estándar para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células hospederas, seleccionar transformantes, cultivar las células hospederas y recuperar el anticuerpo del medio de cultivo. Aún además la invención provee

un método para sintetizar un anticuerpo recombinante de la invención cultivando una célula hospedera de la invención en un medio de cultivo adecuado hasta que se sintetiza un anticuerpo recombinante de la invención. El método puede comprender además aislar el anticuerpo recombinante del medio de cultivo.

1. Anticuerpos Anti hIL-17

La Tabla 5 es una lista de secuencias de amino ácido de las regiones VH y VL de anticuerpos anti-hIL-17 murinos preferidos de la invención.

Tabla 5. Lista de Secuencias de Amino Ácido de las Regiones VH y VL de Anticuerpo Anti-hIL-17 Murino

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			123456789012345678901234567890
26	VH 7D7		QVQLQQSGAELVRPGTSVTLSCKASGYRFT **DYEIH**WIKQTPAQVLEWIG**VTDPESGGTLH NPKFDG**KATLTADKSSRTAYMELRSLTSED SAVYYCTR**YYKYESFYGMDY**WGQGTSVTVS S
	VH 7D7 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:26	**DYEIH**
	VH 7D7 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:26	**VTDPESGGTLHNPKFDG**
	VH 7D7 CDR-H3	Residuos 99-110 de SEQ ID NO.:26	**YYKYESFYGMDY**
27	VL 7D7		QIVLTQSPAIMSAFPGEKVTMTC**SASSSIS YMC**WYQQKPGTSPKRWIC**DTSKLAS**GVPVR FSGSGSGTSYSLTINSMETEDAATYYC**QQR SSYPWT**FGGGTKVEIKR
	VL 7D7 CDR-L1	Residuos 24-33 de SEQ ID NO.:27	**SASSSISYMC**
	VL 7D7 CDR-L2	Residuos 49-55 de SEQ ID NO.:27	**DTSKLAS**
	VL 7D7 CDR-L3	Residuos 88-96 de SEQ ID NO.:27	**QQRSSYPWT**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			123456789012345678901234567890
28	VH 6C6		QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFS **DYEIH**WVKQTPVHGLAWIG**VIHPGNGGTAY NQKFKD**KATLTADKSSSTAYMELSSLTSED SAVYYCER**FLTYEGYFDY**WGQGTTLTVSS
	VH 6C6 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:28	**DYEIH**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
	VH 6C6 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:28	**VIHPGNGGTAYNQKFKD**
	VH 6C6 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO.:28	**FLTYEGYFDY**
29	**VL 6C6**		SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC**KASQSVN NDVA**WYQHKPGQSPKLLIN**YASNRYT**GVPD RFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAIYFC**QQ DYGSPYT**FGGGTKLEIKR
	VL 6C6 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:29	**KASQSVNNDVA**
	VL 6C6 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:29	**YASNRYT**
	VL 6C6 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:29	**QQDYGSPYT**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
30	**VH 1D8**		QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFS **DYEMH**WVKQTPVHGLEWIG**VIHPGNGGTAY NQKFRD**KATLTADKSSTTAYMELSSLTSED SAVYYCIR**FLTYEGYFDY**WGQGTTLTVSS
	VH 1D8 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:30	**DYEMH**
	VH 1D8 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:30	**VIHPGNGGTAYNQKFRD**
	VH 1D8 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO.:30	**FLTYEGYFDY**
31	**VL 1D8**		SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC**KASQSVN NDVA**WFQHKPGQSPKLLIN**YASNRYT**GVPD RFTGSGYGTDFTFTISTVQSEDLAIYFC**QQ DYGSPYT**FGGGTTLEIKR
	VL 1D8 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:31	**KASQSVNNDVA**
	VL 1D8 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:31	**YASNRYT**
	VL 1D8 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:31	**QQDYGSPYT**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
32	**VH 8B12**		QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTISGFSLT **SYGVH**WVRQPPGKGLEWLV**VIWSDGTTTYN SALKS**RLSITRDNSKSQVFLKMNSLQTDDT AIYYCARD**STWDYYYTMDY**WGQGTPVTVSS
	VH 8B12 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:32	**SYGVH**
	VH 8B12 CDR-H2	Residuos 50-65 de SEQ ID NO.:32	**VIWSDGTTTYNSALKS**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
	VH 8B12 CDR-H3	Residuos 98-109 de SEQ ID NO.:32	**DSTWDYYYTMDY**
33	**VL 8B12**		DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC**RSSQSLV HSNGNTYLH**WYLQKPGQSPKLLIY**KVSNRF S**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YFC**SQSTHVYT**FGGGTKLEIKR
	VL 8B12 CDR-L1	Residuos 24-39 de SEQ ID NO.:33	**RSSQSLVHSNGNTYLH**
	VL 8B12 CDR-L2	Residuos 55-61 de SEQ ID NO.:33	**KVSNRFS**
	VL 8B12 CDR-L3	Residuos 94-101 de SEQ ID NO.:33	**SQSTHVYT**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
34	**VH 10F7**		QVQLQQSGAELVRPGTSVTLSCKASGYIFT **DYEIH**WVKQTPVHGLEWIG**VNDPESGGTFY NQKFDG**KAELTADKSSSTAYMELRSLTSED SGVYYCTR**YYRYESFYGMDY**WGQGTSITVS S
	VH 10F7 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:34	**DYEIH**
	VH 10F7 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:34	**VNDPESGGTFYNQKFDG**
	VH 10F7 CDR-H3	Residuos 99-110 de SEQ ID NO.:34	**YYRYESFYGMDY**
35	**VL 10F7**		QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC**SASSSIS YIY**WFQQKPGTSPKRWIY**ATFELAS**GVPAR FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC**HQR SSYPWT**FGGGSKLEIKR
	VL 10F7 CDR-L1	Residuos 24-33 de SEQ ID NO.:35	**SASSSISYIY**
	VL 10F7 CDR-L2	Residuos 49-55 de SEQ ID NO.:35	**ATFELAS**
	VL 10F7 CDR-L3	Residuos 88-96 de SEQ ID NO.:35	**HQRSSYPWT**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
36	**VH 5C5**		QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKALGYTFT **DYEFH**WVKQTPVHGLEWIG**VIHPGNGGTAY NQNFRD**KATLTADKSSSTAYMELSSLTSED SGVYYCTR**FLTYEGYFDY**WGQGTALTVSS
	VH 5C5 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:36	**DYEFH**
	VH 5C5 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:36	**VIHPGNGGTAYNQNFRD**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
	VH 5C5 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO.:36	**FLTYEGYFDY**
37	**VL 5C5**		NIVMTQTPKFLLVSPGDRVTITC**KASQSVS IDVGW**FQQKPGQSPKLLIY**HASNRYT**GVPD RFTGSGYGTDFTFTVNTVQAEDLAVYFC**QQ DYSSPYT**FGGGTKLELKR
	VL 5C5 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:37	**KASQSVSIDVG**
	VL 5C5 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:37	**HASNRYT**
	VL 5C5 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:37	**QQDYSSPYT**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
38	**VH 10G9**		QVQLKESGPALVAPSQSLSFTCTISGFSLS **SYGVH**WVRQPPGKGLEWL**VVIWSDGTTTYN SALKS**RLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDT AMYYCAR**DGYYIYTMDY**WGQGTSVTVSS
	VH 10G9 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:38	**SYGVH**
	VH 10G9 CDR-H2	Residuos 50-65 de SEQ ID NO.:38	**VIWSDGTTTYNSALKS**
	VH 10G9 CDR-H3	Residuos 98-107 de SEQ ID NO.:38	**DGYYIYTMDY**
39	**VL 10G9**		DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC**RSSQSLV HSNGNTYLH**WYLQRPGQSPKLLIY**KVSNRF S**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGL YFC**SQGTHAPLT**FGAGTKLELNR
	VL 10G9 CDR-L1	Residuos 24-39 de SEQ ID NO.:39	**RSSQSLVHSNGNTYLH**
	VL 10G9 CDR-L2	Residuos 55-61 de SEQ ID NO.:39	**KVSNRFS**
	VL 10G9 CDR-L3	Residuos 94-102 de SEQ ID NO.:39	**SQGTHAPLT**

Con base en la alineación de las secuencias de amino ácido de las CDRs de las regiones VH y VL de los anticuerpos anti-hIL-17 murinos listados en la Tabla 5 anterior, la invención provee una proteína de unión a IL-17 que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL-17 humana, dicho dominio de unión a antígeno comprende al menos una CDR que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

CDR-H1. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5 (SEQ ID NO:919), en donde;

X_1 es D o S;

X_2 es Y;

X_3 es E o G;

X_4 es I, M, V, o F;

X_5 es H;

CDR-H2. 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} (SEQ ID NO:920), en donde;

X_1 es V;

X_2 es T, I, o N;

X_3 es D, H, o W;

X_4 es P o no está presente;

X_5 es E, G, o S;

X_6 es S, N, o D;

X_7 es G;

X_8 es G o T;

X_9 es T;

X_{10} es L, A, T, o F;

X_{11} es H o Y;

X_{12} es N;

X_{13} es P, Q, o S;

X_{14} es K, A, o N;

X_{15} es F o L;

X_{16} es D, K, o R; y

X_{17} es G, D, o S;

CDR-H3. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9–X_{10}–X_{11}–X_{12} (SEQ ID NO:921), en donde;

X_1 es Y, F, o D;

X_2 es Y, L, S, o G;

X_3 es K, T, R, o Y;

X_4 es Y o W;

X_5 es E, D, o I;

X_6 es S, G, o Y;

X_7 es F, Y, o T;

X_8 es Y, F, o M;

X_9 es G, T, o no está presente;

X_{10} es M o no está presente;

X_{11} es D; y

X_{12} es Y;

CDR-L1. $X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9–X_{10}–X_{11}–X_{12}–X_{13}–X_{14}–X_{15}–X_{16}$ (SEQ ID NO:922), en donde;

X_1 es S, K, o R;

X_2 es A o S;

X_3 es S;

X_4 es S o Q;

X_5 es S o no está presente;

X_6 es L o no está presente;

X_7 es V o no está presente;

X_8 es H o no está presente;

X_9 es S o no está presente;

X_{10} es S, N, o no está presente;

X_{11} es S, V, o G;

X_{12} es I, N, o S;

X_{13} es S, N, T, o I;

X_{14} es Y o D;

X_{15} es M, V, L, o I; y

X_{16} es C, A, H, Y, o G;

CDR-L2. $X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7$ (SEQ ID NO:923), en donde;

X_1 es D, Y, K, A, o H;

X_2 es T, A, o V;

X_3 es S o F;

X_4 es K, N, o E;

X_5 es L o R;

X_6 es A, Y, o F; y

X_7 es S o T;

y

CDR-L3. $X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9$ (SEQ ID NO:924), en donde;

X_1 es Q, S, o H;

X_2 es Q;

X_3 es R, D, S, o G;

X_4 es S, Y, o T;

X_5 es S, G, o H;

X_6 es Y, S, V, o A;

X_7 es P o no está presente;

X_8 es W, Y, o L; y

X_9 es T.

La Tabla 6 provee una lista de secuencias de amino ácido de las regiones VH y VL de anticuerpos anti-hIL-17 humanos preferidos de la invención.

Tabla 6. Lista de Secuencias de Amino Ácido de las Regiones VH y VL de Anticuepro Anti-hIL-17 Humano

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
40	VH IL17-TN-L7-G9		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
	VH G9 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:40	**NYGMH**
	VH G9 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:40	**VISYDGSNKYYADSVKG**
	VH G9 CDR-H3	Residuos 99-103 de SEQ ID NO.:40	**VGASGDYYYSYGLDV**
41	VL IL17-TN-L7-G9		QSGLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIG SHSVN**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGQRPS**GVP DRFSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**A TWDDSLGGYV**FGSGTKVTVLG
	VL G9 CDR-L1	Residuos 23-35 de SEQ ID NO.:41	**SGSNSNIGSHSVN**
	VL G9 CDR-L2	Residuos 51-57 de SEQ ID NO.:41	**GIGQRPS**
	VL G9 CDR-L3	Residuos 90-110 de SEQ ID NO.:41	**ATWDDSLGGYV**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
42	VH IL17-TN-L7-A7		EVQLLESGGGVVQPGTFLRLSCAATGFTFS **AYGMH**WVRQAPGRGLEWVA**VTSYDGSNKYY ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTMV TVSS

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
	VH A7 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:42	**AYGMH**
	VH A7 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:42	**VTSYDGSNKYYADSVKG**
	VH A7 CDR-H3	Residuos 99-103 de SEQ ID NO.:42	**VGASGDYYYSYGLDV**
43	**VL IL17-TN-L7-A7**		QSGLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIG SHSVN**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGQRPS**GVP DRFSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**A TWDDSLGGYV**FGSGTKVTVLG
	VL A7 CDR-L1	Residuos 23-35 de SEQ ID NO.:43	**SGSNSNIGSHSVN**
	VL A7 CDR-L2	Residuos 51-57 de SEQ ID NO.:43	**GIGQRPS**
	VL A7 CDR-L3	Residuos 90-110 de SEQ ID NO.:43	**ATWDDSLGGYV**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
44	**VH IL17-TN-L7-C8**		EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFS **DFDID**WVRQATGLGLEWMG**WMNPNSGNTGV APKFRG**RVSMTFNTAIRTAYLELSSLRPDD TAVYFCAR**SSESEGITIGFDN**WGQGTLVTV SS
	VH C8 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:44	**DFDID**
	VH C8 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:44	**WMNPNSGNTGVAPKFRG**
	VH C8 CDR-H3	Residuos 99-101 de SEQ ID NO.:44	**SSESEGITIGFDN**
45	**VL IL17-TN-L7-C8**		SYELTQPPSVSVSPGQTASIPC**SGDKLGNR YAC**WYKQKPGQPPVLVIY**QDNKRPS**GISER YSGSNYGDTATLTITGTQAMDEADYYC**QTW DSTTGSYV**FGTGTKVTVLG
	VL C8 CDR-L1	Residuos 23-35 de SEQ ID NO.:45	**SGDKLGNRYAC**
	VL C8 CDR-L2	Residuos 51-57 de SEQ ID NO.:45	**QDNKRPS**
	VL C8 CDR-L3	Residuos 90-110 de SEQ ID NO.:45	**QTWDSTTGSYV**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
46	**VH IL17-TN-K7-B6**		EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFR **SYGIS**WVRQAPGQGLEWMG**GITPILGTANY AQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDD TAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGT PVTVSS

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
	VH B6 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:46	**SYGIS**
	VH B6 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:46	**GITPILGTANYAQKFQG**
	VH B6 CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:46	**EPNDFWNGYYTTHHFDY**
47	**VL IL17-TN-K7-B6**		DVVMTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIG SALH**WYQQKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC**HQ STSLPHT**FGQGTKLDIKR
	VL B6 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:47	**RASQNIGSALH**
	VL B6 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:47	**YASQSIS**
	VL B6 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:47	**HQSTSLPHT**

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
48	**VH IL17-LN-K9-F5**		EVQLVQSGAEVKNPGASVKVSCKVSGSRLS **DLAMH**WVRQAPGKGPEWMG**GFDPDEGETVY AQNFQG**RVSMTEDTSSDTAYMELNSLRSED TAVYYCAT**IRPWLGGAYYFDN**WGQGTLVTV SS
	VH F5 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:48	**DLAMH**
	VH F5 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:48	**GFDPDEGETVYAQNFQG**
	VH F5 CDR-H3	Residuos 99-101 de SEQ ID NO.:48	**IRPWLGGAYYFDN**
49	**VL IL17-LN-K9-F5**		ETTLTQSPAFMSATPGDKVNISC**KASQDID DDMN**WYQQKPGEAALFIIQ**EATTLVP**GIPP RFSGSGYGTDFTLTVNNIQSEDAAYYFC**LQ HDSFPYT**FGQGTKLEIKR
	VL F5 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:49	**KASQDIDDDMN**
	VL F5 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:49	**EATTLVP**
	VL F5 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:49	**LQHDSFPYT**

Con base en la alineación de las secuencias de amino ácido de las CDRs de las regiones VH y VL de los anticuerpos anti-hIL-17 humanos listados en la Tabla 6 anterior, la invención provee una proteína de unión a IL-17 que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL-17 humana,

dicho dominio de unión a antígeno comprende al menos una CDR que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

CDR-H1. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5 (SEQ ID NO:925), en donde;
X_1 es N, A, D, o S;
X_2 es Y, F, o L;
X_3 es G, D, o A;
X_4 es M o I; y
X_5 es H, D, o S;

CDR-H2. 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} (SEQ ID NO:926), en donde;
X_1 es V, W, o G;
X_2 es I, T, M, o F;
X_3 es S, N, T, o D;
X_4 es Y o P;
X_5 es D, N, o I;
X_6 es G, S, L, o E;
X_7 es S o G;
X_8 es N, T, o E;
X_9 es K, T, o A;
X_{10} es Y, G, N, o V;
X_{11} es Y o V;
X_{12} es A;
X_{13} es D, P, o Q;
X_{14} es S, K, o N;
X_{15} es V o F;
X_{16} es K, R, o Q; y
X_{17} es G;

CDR-H3. 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} (SEQ ID NO:927), en donde;
X_1 es V, S, E, o I;
X_2 es G, S, P, o R;
X_3 es A, E, N, o P;
X_4 es S, D, o W;

X_5 es G, E, F, o L;

X_6 es D, G, o W;

X_7 es Y, I, N, o G;

X_8 es Y, T, G, o A;

X_9 es Y o I;

X_{10} es S, G, o Y;

X_{11} es Y, F, o T;

X_{12} es G, T, o no está presente;

X_{13} es L, H, o no está presente;

X_{14} es H o no está presente;

X_{15} es F o no está presente;

X_{16} es D; y

X_{17} es V, N, o Y;

CDR-L1. 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} (SEQ ID NO:928), en donde;

X_1 es S, R, o K;

X_2 es G o A;

X_3 es S o D;

X_4 es N, K, o Q;

X_5 es S o no está presente;

X_6 es N o no está presente;

X_7 es I, L, N, o D;

X_8 es G o I;

X_9 es S, N, G, o D;

X_{10} es H, R, S, o D;

X_{11} es S, Y, A, o D;

X_{12} es V, A, L, o M; y

X_{13} es N, C, o H;

CDR-L2. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7 (SEQ ID NO:929), en donde;

X_1 es G, Q, Y, o E;

X_2 es I, D, o A;

X_3 es G, N, S, o T;

X_4 es Q, K, o T;

X_5 es R, S, o L;

X_6 es P, I, o V; y

X_7 es S o P;

y

CDR-L3. 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:930), en donde;

X_1 es A, Q, H, o L;

X_2 es T o Q;

X_3 es W, S, o H;

X_4 es D o T;

X_5 es D o S;

X_6 es S, T, L, o F;

X_7 es L, T, o P;

X_8 es G, H, o Y;

X_9 es G, S, o T;

X_{10} es Y o no está presente; y

X_{11} es V o no está presente;

2. Anticuerpos Anti hIL-17 Quiméricos

Un anticuerpo quimérico es una molécula en la cual diferentes porciones del anticuerpo son derivadas de diferentes especies animales, tales como anticuerpos que tienen una región variable derivada de un anticuerpo monoconal murino y una región constante de inmunoglobulina humana. Los métodos para producir anticuerpos quiméricos son conocidos en la técnica y se discuten en detalle en la sección de Ejemplos. Ver, p.e., Morrison, *Science*, 229: 1202-1207 (1985); Oi et al., *BioTechniques*, 4: 214-221 (1986); Gillies et al., *J. Immunol. Methods*, 125: 191-202 (1989); Patente US Nos. 5,807,715; 4,816,567; y 4,816,397, las cuales están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad. Adicionalmente, se pueden usar técnicas desarrolladas para la producción de "anticuerpos quiméricos" (Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855 (1984); Neuberger et al., *Nature*, 312: 604-608 (1984); Takeda et al., *Nature*, 314: 452-454 (1985), las cuales están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad) mediante genes de corte y empalme de una molécula de anticuerpo de ratón de especificidad de antígeno apropiada junto con genes de una molécula de anticuerpo humano de actividad biológica apropiada.

En una realización, los anticuerpos quiméricos de la invención son producidiso reemplezando la región constante de cadena pesada del los anticuerpos anti IL-17 humana monoclonal murino descritos en la sección 1 con una región constante IgG1 humana.

3. Anticuerpos Anti IL-17 de CDR injertada

Los anticuerpos de CDR injertada de la invención comprenden secuencias de región variable de cadena pesada y ligera de un anticuerpo humano, en donde una o más de las regiones CDR de V_H y/o V_L son reemplazadas con secuencias de CDR de los anticuerpos murinos de la invención. Una secuencia de marco de cualquier anticuerpo humano puede servir como la plantilla para el injerto de CDR. Sin embargo, el reemplazo de cadena recta en tal marco a menudo conduce a alguna pérdida de afinidad de unión al antígeno. Entre más homólogo es un anticuerpo humano a su anticuerpo murino original, es menos probable la posibilidad que al combinar las CDRs murinas con el marco humano se introduzcan distorsiones en las CDRs que podrían reducir la afinidad. Por lo tanto, es preferible que el marco variable humano que es elegido para reemplazar el marco variable murino además de las CDRs tenga al menos 65% de identidad de secuencia con el marco de región variable de anticuerpo murino. Es más preferible que las regiones variables humana y murina además de las CDRs tengan al menos 70% de identidad de secuencia. Es incluso más preferible que las regiones variables humana y murina además de las CDRs tengan al menos 75% de idendidad de secuencia. Lo más preferible es que las regiones variables humana y murina además de las CDRs tengan al menos 80% de identidad de secuencia. Los métodos para producir anticuerpos quiméricos son conocidos en la técnica y se discuten en detalle en el Ejemplo 2.2. (ver también EP 0 239 400; Publicación PCT No. WO 91/09967; Patentes US Nos. 5,225,539; 5,530,101; y 5,585,089); enchapado o revestimiento (ver, p.e., EP 0 592 106; EP 0 519 596; Padlan, *Molecular Immunology*, 28(4/5): 489-498 (1991); Studnicka et al., *Protein Engineering*, 7(6): 805-814 (1994); Roguska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 969-973 (1994)); y mezclado de cadena (ver, p.e., Patente US No. 5,565,352).

En una realización específica la invención provee anticuerpos de CDR injertada con cadenas de V_H y/o V_L descritas en la Tabla 7.

Tabla 7. Anticuerpos de CDR Injertada

SEQ ID No.	Región de Proteína	Secuencia
		12345678901234567890123456789O
50	h10F7VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSD **YEIH**WVRQAPGQGLEWMG**VNDPESGGTFYNQ** **KFDG**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**YYRYESFYGMDY**WGQGTTVTVSS
51	h10F7Vk.1z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSISY** IYWYQQKPGKAPKRLIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**HQRSSY** **PWT**FGQGTKLEIKR
52	h10F7Vk.2	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**SASSSISY** **IY**WYQQKPDQSPKLLIK**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC**HQRSSY** **PWT**FGQGTKLEIKR
53	h10F7Vk.3z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSISY** IYWYQQKPGKAPKRLIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**HQRSSY** **PWT**FGGGTKVEIKR
54	h10F7Vk.4	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**SASSSISY** **IY**WYQQKPDQSPKLLIK**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC**HQRSSY** **PWT**FGGGTKVEIKR

SEQ ID No.	Región de Proteína	Secuencia
		12345678901234567890123456789O
55	h5C5VH.1z	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSD **YEFH**WVRQAPGQGLEWMG**VIHPGNGGTAYNQ** **NFRD**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**FLTYEGYFDY**WGQGTLVTVSS
56	h5C5Vk.1z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**KASQSVSI** **DVG**WYQQKPGKAPKLLIY**HASNRYT**GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
57	h5C5Vk.2z	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**KASQSVSI** **DVG**WYQQKPGKAPKLLIY**HASNRYT**GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQDYS** **SPYT**FGGGTKVEIKR
58	h5C5Vk.3z	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQSVSI** **DVG**WYQQKPGQAPRLLIY**HASNRYT**GIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
59	h5C5Vk.4z	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQSVSI** **DVG**WYQQKPGQAPRLLIY**HASNRYT**GIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQDYS** **SPYT**FGGGTKVEIKR

4. Anticuerpos Anti-hIL-17 Humanizados

Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpo de especie no humana que se unen al antígeno deseado que tiene una o más regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la especie no humana, y regiones marco de una molécula de inmunoglobulina humana. Las secuencias de Ig humana conocidas están reveladas,, p.e., en los sitos web: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez-/query.fcgi; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.sciquest.com/; www.abcam.com/;

www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html; www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html; www.whfreeman.com/immunology/CH-05/kuby05.htm; www.library.thinkquest.org/12429/Immune/Antibody.html; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-ikeimages.html; www.antibodyresource.com/; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immuno- logy.html.www.immunologylink.com/; pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.- html; www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/; www.pebio.com/pa/340913/340913.html-; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/; www.m.ehime-u.acjp/.about.yasuhito-/Elisa.html; www.biodesign.com/table.asp; www.icnet.uk/axp/facs/davies/lin-ks.html; www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html; www.isac-net.org/sites_geo.html; aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEP- Start.html; baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/linksl.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu/; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/pu-blic/INTRO.html; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; imgt.cnusc.fr:8104/; www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html; antibody.bath.ac.uk/; abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html; www.unizh.ch/.about.honegger/AHOseminar/Slide01.html; www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.htm; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.abo ut.fmolina/Web-pages/Pept/spottech.html; www.jerini.de/fr roducts.htm; www.patents.ibm.com/ibm.html.Kabat et al., Secuencias de Proteins de Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983), cada una totalmente incorporada aquí mediante referencia. Tales secuencias importadas se pueden usar para reducir la inmunogenicidad o reducir, potenciar o modificar la unión, afinidad, velocidad on, velocidad off, avidez, especificidad, mida media, o cualquier otra característica adecuada, conocida en la técnica.

Los residuos de marco en las regiones de marco usadas pueden estar sustituidos con el residuo correspondiente del anticuerpo dondador de CDR para alterar, preferiblemente mejorar, la unión a antígeno. Estas sustituciones de marco son identificadas mediante métodos bien conocidos en la técnica, p.e., mediante modelamiento de las interacciones de CDR y residuos de marco

para identificar los residuos de marco importantes para la unión a antígeno y comparación de secuencia para identificar residuos de marco inusuales en posiciones particulares. (Ver, p.e., Queen et al., Patente US No. 5,585,089; Riechmann et al., *Nature*, 332: 323-327 (1988), las cuales estás incorporadas aquí mediante referencia en su totalidad). Los modelos de inmunoglobulina tridimensionales están disponibles comúnmente y son familiares para los expertos en la técnica. Están disponibles programas de computadora que ilustran y muestran estructuras conformacionales tridimensionales probables de secuencias de inmunoglobulina candidatas seleccionadas. La inspección de estas representaciones permite el análisis de el papel probable de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, p.e., el análisis de residuos que influyen en la capacidad de la inmunoglobulina candidata para unirse a su antígeno. De esta forma, los residuos de FR pueden ser seleccionados y combinados a partir de secuencias de consenso e importación de forma que se logra la característica de anticuerpo deseada, tal como afinidad aumentada para el(los) antígeno(s) objetivo. En general, los residuos de CDR están directamente y en su mayoría sustancialmente involucrados en la influencia de unión a antígeno. Los anticuerpos pueden ser humanizados usando una variedad de técnicas conocidas en el arte, tales como, pero sin limitarse a aquellas descritas en Jones et al., *Nature,* 321:522-525 (1986); Verhoeyen et al., *Science,* 239:1534-1536 (1988); Sims et al., *J. Immunol.,* 151: 2296-2308 (1993); Chothia y Lesk, *J. Mol. Biol.,* 196: 901-917 (1987), Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 89: 4285-4289 (1992); Presta et al., *J. Immunol.*, 151: 2623-2632 (1993); Padlan, *Molecular Immunology,* 28(4/5): 489-498 (1991); Studnicka et al., *Protein Engineering*, 7(6): 805-814 (1994); Roguska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 91: 969-973 (1994); Publicaciones PCT Nos. WO 91/09967; WO 90/14443; WO 90/14424; WO 90/14430; WO 99/06834 (PCT/US98/16280); WO 97/20032 (PCT/US96/18978); WO 92/11272 (PCT/US91/09630); WO 92/03461 (PCT/US91/05939); WO 94/18219 (PCT/US94/01234); WO 92/01047 (PCT/GB91/01134); y WO 93/06213 (PCT/GB92/01755); Patentes EP Nos. EP 0 592 106; EP 0 519 596 y EP 0 239 400; Patentes US Nos. 5,565,332; 5,723,323; 5,976,862; 5,824,514; 5,817,483; 5,814,476; 5,763,192; 5,723,323; 5,766,886; 5,714,352; 6,204,023; 6,180,370; 5,693,762; 5,530,101; 5,585,089; 5,225,539 y 4,816,567, cada una enteramente incorporada aquí mediante referencia, incluídas las referencias allí citadas.

5. Proteínas de Unión de DVD-Ig™ Anti IL-17

También se proveen proteínas de unión de inmunoglobulina de dominio variable dual (DVD-Igs) que se unen a uno o más epítopos de IL-17, el mónomero IL-17A, el dímero IL-17A, el monómero IL-17F, y el heterodímero IL-17A/IL-17F. Una proteína de unión de DVD-Ig también se puede unir a un epítopo de IL-17 y un epítopo de un segundo antígeno objetivo diferente de un polipéptido de IL-17A y/o IL-17F. Una realización preferida de tales moléculas de DVD-Ig comprende una cadena pesada que comprende la formula estructural VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1, X2 es una región Fc, y n es 0 o 1, y preferiblemente 1; y una cadena ligera que comprende la formula estructural VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante de cadena ligera, X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1, y X2 no comprende una región Fc; y n es 0 o 1, y preferiblemente 1. Tal DVD-Ig puede comprender dos de tales cadenas pesadas y dos de tales cadenas ligeras, en donde cada cadena comprende dominios variables enlazados en tándem *sin* una región constante intercalada entre regiones variables, en donde una cadena pesada y una cadena ligera se asocian para formar dos sitios de unión a antígeno en tándem, y un par de cadenas pesada y ligera se pueden asociar con otro par de cadenas pesada y ligera para formar una proteína de unión tetramérica con cuatro sitios de unión a antígeno. En otra realización, una molécula de DVD-Ig puede comprender cadenas pesada y ligera que comprenden cada una tres dominios variables, p.e., VD1, VD2, VD3, enlazados en tandem sin una region constante intercalada entre dominios variables, en donde un par de cadenas pesada y ligera se pueden asociar para formas tres sitios de unión a antígeno, y en donde un par de cadenas pesada y ligera se puede asociar con otro par de cadenas pesada y ligera para formar una proteína de unión tetramérica con seis sitios de unión a antígeno.

Cada dominio variable (VD) en una DVD-Ig se puede obtener a partir de uno o más anticuerpos monoclonales "base" que se unen a uno o más antígenos o epítopos deseados, tales como IL-17, IL-17F, y/o antógenos o epítopos diferentes de IL-17 (p.e., TNF-α).

A. Generación de anticuerpos monoclonales base

Los dominios variables de la proteína de unión de DVD-Ig se pueden obtener a partor de anticuerpos base, incluyendo anticuerpos monoclonales (mAb), capaces de unirse a los antígenos de interés. Estos anticuerpos se pueden encontrar naturalmente o pueden ser generados mediante tecnología recombinante. Se entiende que si un anticuerpo que se une a un antígeno o epítopo objetivo deseado es policlonal, entonces aún es necesario obtener los dominios variables de un sitio de unión a antígeno de un solo anticuerpo de la población policlonal, p.e., de un solo miembro monoclonal de la población policlonal, para uso en la generación de una DVD-Ig. Los anticuerpos monoclonales se pueden generar mediante cualquier variedad de métodos conocidos en la ténica, incluyendo aquellos aquí descritos (ver, secciones A.1.-A.4., anteriores).

B. Criterios para seleccionar anticuerpos monoclonales base

Una realización de la invención se refiere a seleccionar anticuerpos base con al menos una o más propiedades deseadas en la molécula de DVD-Ig. En una realización, la propiedad deseada es seleccionada de uno o más parámetros de anticuerpo. En otra realización, los parámetros de anticuerpo son seleccionados del grupo que consiste de especificidadde antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítopo, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada en tejido, y unión a antígeno ortólogo.

B1. Afinidad al antigeno

La afinidad deseada de un mAb terapéutico puede depender de la naturaleza del antígeno, y el punto final terapéutico deseado. En una realización, los anticuerpos monoclonales tienen mayores afinidades (Kd = 0.01 – 0.50 pM) cuando bloquean la interacción de una citoquina-receptor de citoquina porque tal interacción es usualmente una interacción de alta afinidad (p.e., rangos <pM – <nM). En tales casos, la afinidad del mAb para su objetivo debe ser igual o mayor que la afinidad de la citoquina (ligando) para su

receptor. Por otra parte, el mAb con menor afinidad (rango > nM) podría ser terapéuticamente efectivo p.e., para depuración de proteínas circulantes potencialmente patogénicas p.e., anticuerpos monoclonales que se unen a, secuentran, y limpian especies circulantes de A-β amiloide. En otros casos, la reducción de la afinidad de un mAb de alta afinidad existente mediante mutagenesis dirigida al sitio o usando un mAb con menor afinidad para su objetivo, se podría usar para evitar efectos secundarios potenciales p.e., un mAb de alta afinidad puede secuestrar o neutralizar todos los objetivos previstos, depletando/eliminando completamente de esta forma la(s) función(es) de la proteína objetivo. En este escenario, un mAb de baja afinidad puede secuestrar/neutralizar una fracción del objetivo que puede ser responsable de los síntomas de la enfermedad (los niveles patológicos o sobre producidos), permitiendo así que una fracción del objetivo continue realizando sus funciones fisiológicas normales. Por lo tanto, puede ser posible reducir la Kd para ajustar la dosis y/o reducir efectos secundarios. La afinidad del mAb base podría jugar un papel en el marcado apropiado de moléculas de superficie celular para lograr el resultado terapéutico deseado. Por ejemplo, si un objetivo es expresado sobre células de cáncer con alta densidad y sobre células normales con baja densidad, un mAb de menor afinidad se unirá a un múmero mayor de objetivos sobre células de tumor que células normales, produciendo la eliminación de célula de tumor mediante ADCC o CDC, y por lo tanto, podría tener efectos terapéuticamente deseables. Así, la selección de un mAb con afinidad deseada puede ser relevante para objetivos solubles y de superficie.

La señalización mediante un receptor a la interacción con su ligando puede depender de la afinidad de la interacción receptor-ligando. Igualmente, es concebible que la afinidad de un mAb para un receptor de superficie podría determinar la naturaleza de la señalización intracelular y si el mAb puede liberar una señal agonista o antagonista. La naturaleza basada en afinidad de la señalización mediada por mAb puede tener un impacto de su perfil de efecto secundario. Por lo tanto, la afinidad deseada y las funciones deseadas de los anticuerpos monoclonales deseados requiere ser determinada cuidadosamente mediante experimentación in vitro e in vivo.

La Kd deseada de una proteína de unión (p.e., un anticuerpo) puede ser determinada experimentalmente dependiendo del resultado terapéutico

deseado. En una realización, se seleccionan los anticuerpos base con afinidad (Kd) para un antígeno particular igual a, o mejor que la afinidad deseada de la DVD-Ig para el mismo antígeno. La afinidad de unión a antígeno y la cinética son evaluadas mediante Biacore u otra técnica similar. En una realización, cada anticuerpo base tiene una constante de disociación (Kd) a su antígeno seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8} M; máximo aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y máximo 10^{-13} M. El primer anticuerpo base del cual se obtiene VD1 y el segundo anticuerpo base del cual se obtiene VD2 pueden tener afinidad similar o diferente (K_D) para el antígeno respectivo. Cada anticuerpo base tiene una constante de velocidad de asociación (Kon) al antígeno seleccionado del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6M^{-1}s^{-1}$, medida mediante resonancia de plasmón superficial. El primer anticuerpo base del cual se obtiene VD1 y el segundo anticuerpo base del cual se obtiene VD2 pueden tener cconstante de velocidad de asociación (Kon) similar o diferente para el antígeno respectivo. En una realización, cada anticuerpo base tiene una constante de velocidad de disociación (Koff) al antígeno seleccionado del grupo que consiste de: máximo aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y máximo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, medida mediante resonancia de plasmón superficial. El primer anticuerpo base del cual se obtiene VD1 y el segundo anticuerpo base del cual se obtiene VD2 pueden tener constantes de velocidad de disociación (Koff) similares o diferentes para el antígeno respectivo.

B2. Potencia

La afinidad/potencia deseada de los anticuerpos monoclonales base dependerá del resultado terapéutico deseado. Por ejemplo, para las interacciones receptor-ligando (R-L) la afinidad (kd) es igual o mejor que la kd R-L (rango pM). Para la depuración simple de una proteína circulante patológica, la kd podría estar en un rango nM bajo p.e., depuración de varias especies de péptido A-β circulante. Adicionalmente, la kd también dependerá de si el objetivo expresa múltiples copias del mismo epítopo, p.e, un mAb que marca epítopo conformacional en oligómeros Aβ.

Cuando VD1 y VD2 se unen al mismo antígeno, pero diferentes epítopos, la DVD-Ig contendrá sitios de unión para el mismo antígeno, aumentando así la avidez y por ende, el kd aparente de la DVD-Ig. En una realización, se eligen anticuerpos base con kd igual o menor que la deseada en la DVD-Ig. Las consideraciones de afinidad de un mAb base también pueden depender de si la DVD-Ig contiene cuatro o más sitios de unión a antígeno idénticos (p.e; una DVD-Ig de un solo mAb). En este caso, la kd aparente sería mayor que el mAb debido a avidez. Tales DVD-Igs se pueden emplear para enlazar cruzadamente el receptor de superficie, aumentar la potencia de neutralización, potenciar la depuración de proteínas patológica, etc.

En otra realización, se seleccionan anticuerpos base con potencia de neutralización para antígeno específico igual o mejor que el potencial de neutralización deseado de la DVD-Ig para el mismo antígeno. La potencia de neutralización puede ser evaluada mediante un bioensayo dependiente del objetivo en donde las células del tipo apropiado producen una señal mesurable (p.e. proliferación o producción de citoquina) en respuesta a la estimulación del objetivo, y la neutralización del objetivo por el mAb puede reducir la señal de una manera dependiente de la dosis.

B3. Funciones biológicas

Los anticuerpos monoclonales pueden realizar potencialmente varias funciones. Algunas de estas funciones están listadas en la Tabla 8. Estas funciones pueden ser evaluadas tanto por ensayos in vitro (p.e., ensayos basados en células y ensayos bioquímicos) y modelos animales in vivo.

Tabla 8. Algunas Aplicaciones Potenciales para Anticuerpos Terapéuticos.

Objetivo (Clase)	Mecanismo de acción (objetivo)
Soluble (citoquinas, otras)	Neutralización de la actividad (p.e., una citoquina, tal como IL-17) Potenciar Depuración (p.e., oligómeros Aβ) Aumento de vida media (p.e., GLP 1)
Superficie Celular (Receptores, otros)	Agonista (p.e., GLP1 R; EPO R; etc.) Antagonista (p.e., integrinas; etc.) Citotóxica (CD 20; etc.)
Depósitos de proteína	Potenciar depuración/degradación (p.e., placas Aβ, depósitos amiloides)

Los MAbs con funciones distintas descritas en los ejemplos presentes y de la Tabla 8 pueden ser seleccionados para lograr los resultados terapéuticos deseados. Dos o más anticuerpos monoclonales base seleccionados se pueden usar en el formato de DVD-Ig para lograr dos funciones distintas en una sola molécula de DVD-Ig. Por ejemplo, una DVD-Ig puede ser generada seleccionando un mAb base que neutraliza la function de una citoquina específica, tal como IL-17, y seleccionando un mAb base que potencia la depuración de una proteína patológica. Igualmente, se pueden seleccionar dos mAbs base que reconocen dos receptors de superficie celular diferentes, un mAb con una función agonista sobre un receptor y el otro mAb con una función antagonista sobre un receptor diferente. Estos dos mAbs seleccionados, cada uno con una function distinta, se pueden usar para construer una molécula de DVD-Ig sencilla que poseerá las dos funciones distintas (agonista y antagonista) de los anticuerpos monoclonales seleccionados en una sola molécula. Igualmente, se pueden usar dos mAbs antagonísticos a receptors de superficie celula, cada uno bloqueando launión de los ligandos de receptor respectivos (p.e., EGF e IGF), en un formato de DVD-Ig. Inversamente, se puede seleccionar un mAb anti-receptor antagonístico (p.e., anti-EGFR) y anticuerpo anti-soluble neutralizante mediador (p.e., anti-IGF1/2) para preparar una DVD-Ig.

B4. Reconocimiento de epítopo:

Diferentes regiones de proteínas pueden realizar diferentes funciones. Por ejemplo, regiones específicas de una citoquina, tal como IL-17, interactúan con el receptor de citoquina para provocar la activación del receptor, mientras que otras regiones de la proteína pueden ser requeridas para estabilizar la citoquina. En este caso, se puede seleccionar un mAb que se une específicamente a la región (regiones) de interacción del receptor en la citoquina, y de esta forma bloquear la interacción citoquina-receptor. En algunos casos, por ejemplo, se pueden seleccionar ciertos receptores de quimioquina que se unen a múltiples ligandos, un mAb que se une al epítopo (región sobre el receptor de quimioquina) que interactúa con solamente un ligando. En otros casos, los anticuerpos monoclonales se pueden unir a epítopos sobre un objetivo que no es responsable directamente de las funciones fisiológicas de la proteína, pero la unión de un mAb a estas regiones podría interferir con las funciones fisiológicas (hidrancia estérica) o alterar la conformación de la proteína de forma que la proteína no puede funcionar (mAb a los receptores con múltiples ligandos que alteran la conformación del receptor de forma que ninguno de los ligandos se puede unir). También se han identificado anticuerpos monoclonales anti-citoquina que no bloquean la unión de la citoquina a su receptor, pero bloquean la transducción de señal (p.e., 125-2H, un mAb anti-IL-18).

Ejemplos de funciones de epítopos y mAb incluyen, pero no se limitan a, bloqueo de la interacción Receptor-Ligando (R-L) (neutralizando el mAb que se une al sitio de interacción de R); hidrancia estérica que produce unión a R disminuida o no unión. Un anticuerpo se puede unir al objetivo en un sitio diferente al sitio de unión al receptor, pero aún interfiere con la unión al receptor y las funciones del objetivo mediante la inducción del cambio conformacional y eliminación de la función (p.e., XOLAIR® omalizumab, Genetech/Novartis), unión a R pero bloqueando la señalización (mAb 125-2H).

En una realización, el mAb base necesita marcar el epítopo apropiado para máxima eficacia. Tal epítopo debe ser conservado en la DVD-Ig. El epítopo de unión de un mAb puede ser determinado mediante varios enfoques, incluyendo co-cristalografía, proteólisis limitada del complejo mAb-antígeno más mapeo de péptido espectrométrico de masas (Legros V. et al 2000 Protein

Sci. 9:1002-10), librerías de péptido de fago desplegado (O'Connor KH et al 2005 J Immunol Methods. 299:21-35), así como mutagenesis (Wu C. et al . 2003 J Immunol 170:5571-7).

B5. Propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas:

El tratamiento terapéutico con anticuerpos requiere a menudo la administración de altas dosis, a menudo varios mg/kg (debido a una baja potencia sobre una base en masa, como consecuencia de un peso molecular grande). Con el fin de acomodarse a la satisfacción del paciente y para dirigir adecuadamente las terapias de enfermedad crónica y el tratamiento de paciente externo, es deseable la administración subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.) de los mAbs terapéuticos. Por ejemplo, el volumen máximo deseable para la administración s.c. es ~1.0 mL, y por consiguiente, las concentraciones de >100 mg/mL son deseables para limitar el número de inyecciones por dosis. En una realización, el anticuerpo terapeutico es administrado en una dosis. El desarrollo de tales formulaciones está restringido, sin embargo, por las interacciones proteína-proteína (p.e., agregación, que aumenta potencialmente los riesgos de inmunogenicidad) y por limitaciones durante el procesamiento y liberación (p.e., viscosidad). En consecuencia, las grandes cantidades requeridas para eficacia clínica y las restricciones de desarrollo asociadas limitan la explotación total del potencial de la formulación de anticuerpo y la administración s.c. en regímenes de dosis altos. Es obvio que las propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas de una molécula de proteína y la solución de proteína sean de importancia, p.e., características de estabilidad, solubilidad y viscosidad.

B5.1. Estabilidad

Una formulación de anticuerpo "estable" es una en la cual el anticuerpo allí retiene esencialmente su estabilidad física y/o estabilidad química y/o actividad biológica al almacenamiento. La estabilidad puede ser medida a una temperatura seleccionada por un período de tiempo seleccionado. En una realización, el anticuerpo en la formulación es estable a temperatura ambiente (aproximadamente 30°C) o a 40°C por al menos 1 mes y/o estable a aproximadamente 2-8°C por al menos 1 año, por al menos 2 años. Adicionalmente, en una realización, la formulación es estable después de la

congelación (a, p.e., -70°C) y descongelación de la formulación, de aquí en adelante referida como un "ciclo de congelación/descongelación". En otro ejemplo, una formulación "estable" puede ser una en donde menos de aproximadamente 10% y menos de aproximadamente 5% de la proteína está presente como un agregado en la formulación.

Es deseable una DVD-Ig estable in vitro a varias temperaturas por un período de tiempo prolongado. Esto se puede lograr por selección rápida de mAbs base estables in vitro a temperatura elevada, p.e., a 40°C por 2-4 semanas, y luego evaluando la estabilidad. Durante el almacenamiento a 2-8°C, la proteína revela la estabilidad por al menos 12 meses, p.e., al menos 24 meses. La estabilidad (% de molécula monomérica, intacta) puede ser evaluada usando varias técnicas tales como cromatografía de intercambio de catión, cromatografía por exclusión de tamaño, SDS-PAGE, así como pruebas de bioactividad. Para una lista más detallada de técnicas analíticas que se pueden emplear para analizar las modificaciones covalentes y conformacionales, ver, Jones, A. J. S. (1993) "Analytical methods for the assessment of protein formulations and delivery systems," *In* Cleland, J. L.; Langer, R., editors. Formulation and delivery of peptides and proteins, 1st edition, (Washington, ACS), páginas 22-45; y Pearlman, R.; Nguyen, T. H.(1990) "Analysis of protein drugs," *In* Lee, V. H., editor. Peptide and protein drug delivery, 1st edition (New York, Marcel Dekker, Inc.) páginas 247-301.

Heterogeneidad y formación de agregado: la estabilidad del anticuerpo puede ser tal que la formulación puede revelar menos de aproximadamente 10%, y, en una realización, menos de aproximadamente 5%, en otra realización, menos de aproximadamente 2%, o, en una realización, entre el rango de 0.5% a 1.5% o menos en el material de anticuerpo GMP que está presente como agregado. La cromatografía de exclusión de tamaño es un método que es sensible, reproducible, y muy sólido para la detección de agregados de proteína.

Además de niveles de agregado bajos, el anticuerpo debe, en una realización, ser químicamente estable. La estabilidad química puede ser determinada mediante cromatografía de intercambio iónico (p.e., cromatografía de intercambio aniónico o catiónico), cromatografía de interacción hidrofóbica, u otros métodos tales como enfoque isoeléctrico o electroforesis capilar. Por

ejemplo, la estabilidad química del anticuerpo puede ser tal que después de almacenamiento de al menos 12 meses a 2-8°C, el pico que representa el anticuerpo no modificado en una cromatografía de intercambio catiónico puede aumentar en no más del 20%, en una realización, no más del 10%, o, en otra realización, no más del 5% comparada con la solución de anticuerpo antes de la prueba de almacenamiento.

En una realización, los anticuerpos base muestran integridad estructural; correcta formación de enlace de disulfuro, y correcto plegamiento: la inestabilidad química debido a cambios de la estructura secundaria o terciaria de un anticuerpo pueden afectar la actividad del anticuerpo. Por ejemplo, la estabilidad indicada por la actividad del anticuerpo puede ser tal que después de almacenamiento de al menos 12 meses a 2-8°C, la actividad del anticuerpo puede disminuir en no más del 50%, en una realización, no más del 30%, o incluso no más del 10%, o en una realización, no más del 5% o 1% comparada con la solución de anticuerpo antes de la prueba de almacenamiento. Se pueden emplear ensayos de unión a antígeno adecuados para determinar la actividad del anticuerpo.

B5.2. Solubilidad:

La "solubilidad" de un mAb se correlaciona con la producción IgG monomérico plegado correctamente. La solubilidad de la IgG puede, por consiguiente, ser evaluada mediante HPLC. Por ejemplo, IgG soluble (monomérico) dará lugar a un solo pico en la cromatográfica de HPLC, mientras que el insoluble (p.e., multimérico y agregado) dará lugar a una pluralidad de picos. Un experto en la técnica pordrá, por consiguiente, detectar un aumento o descenso de la solubilidad de una IgG usando técnicas de HPLC de rutina. Para una lista más exhaustiva de técnicas analíticas que se pueden emplear para analizar la solublidad (ver, Jones, A. G. Dep. Chem. Biochem. Eng., Univ. Coll. London, London, UK. Editor(s): Shamlou, P. Ayazi, Process. Solid-Liquid Suspensions (1993), 93-117. (Butterworth-Heinemann, Oxford, UK) y Pearlman, Rodney; Nguyen, Tue H, Advances in Parenteral Sciences (1990), 4 (Pept. Protein Drug Delivery), 247-301. La solubilidad de un mAb terapéutico es crítica para la formulación a alta concentración a menudo requerida para dosificación adecuada. Como se indicó aquí, se pueden requerir solubilidades de >100 mg/mL para acomodar la dosificación de anticuerpo

eficiente. Por ejemplo, la solubilidad del anticuerpo puede ser de no menos de aproximadamente 5 mg/mL en la fase de investigación temprana, en una realización no menos de aproximadamente 25 mg/mL en etapas de ciencia de proceso avanzadas, o en una realización, no menos de aproximadamente 100 mg/mL, o en una realización, no menos de aproximadamente 150 mg/mL. Las propiedades intrínsecas de una molécula de proteína son importantes para las propiedades fisico-químicas de la solución de proteína, p.e., estabilidad, solubilidad, viscosidad. Sin embargo, n experto en la técnica apreciará que existe una amplia variedad de excipientes que se pueden usar como aditivos para afectar benéficamente las características de la formulación de proteína final. Estos excipientes pueden incluir: (i) solventes líquidos, cosolventes (p.e.,alcoholes tal como etanol); (ii) agentes amortiguadores (p.e., fosfato, acetato, citrato, amortiguadores de amino ácido); (iii) azúcares o alcoholes de azúcar (p.e., sacarosa, trehalosa, fructosa, rafinosa, manitol, sorbitol, dextranos); (iv) surfactantes (p.e., polisorbato 20, 40, 60, 80, poloxámeros); (v) modificadores de isotonicidad (p.e., sales tales como NaCl, azúcares, alcoholes de azúcar); y (vi) otros (p.e., preservantes, agentes quelantes, antioxidantes, sustancias quelantes (p.e., EDTA), polímeros biodegradables, moléculas vehículo (p.e., HSA, PEGs)

La viscosidad es un parámetro de alta importancia con respecto a la fabricación de anticuerpo y procesamiento de anticuerpo (p.e., diafiltración/ultrafiltración), processos de llenado-acabado (aspectos de bombeo, aspectos de filtración) y aspectos de liberación (por medio de jeringa, liberación de dispositivo sofisticado). Las bajas viscosidades permiten que la solución liquida del anticuerpo tenga una mayor concentración. Esto permite que la misma dosis pueda ser administrada en volúmenes más pequeños. Los volúmenes de inyección pequeños conllevan la ventaja de menor dolor en las sensaciones de inyección, y las soluciones no necesariamente tienen que ser isotónicas para reducir el dolor por la inyección en el paciente. La viscosidad de la solución de anticuerpo puede ser tal que a velocidades de corte de 100 (1/s) la viscosidad de la solución de anticuerpo esté por debajo de 200 mPa s, en una realización, por debajo de 125 mPa s, en otra realización por debajo de 70 mPa s, y en ya otra realización, por debajo de 25 mPa s o incluso por debajo de 10 mPa s.

B5.3. Eficiencia de producción

La generación de una DVD-Ig que sea expresada eficientemente en células mamíferas, tales como células de ovario de hámster Chino (CHO), requerirá, en una realización, dos anticuerpos monoclonales base que están ellos mismos expresados eficientemente en células mamíferas. El rendimiento de producción de una línea mamífera estable (p.e. CHO) debe estar por encima de aproximadamente 0.5g/L, en una realización por encima de aproximadamente 1g/L, y en otra realización, en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 g/L o más (Kipriyanov SM, Little M. 1999 Mol Biotechnol. 12:173-201; Carroll S, Al-Rubeai M. 2004 Expert Opin Biol Ther. 4:1821-9).

La producción de anticuerpos y proteínas de fusión de Ig en células mamíferas está influenciada por varios factores. El diseño del vector de expresión mediante la incorporación de promotores fuertes, potenciadores y marcadores de selección puede maximizar la transcripción del gen de interés a partir de una copia del vector integrado. La identificación de los sitios de integración del vector que son permisivos para altos niveles de transcripción de gen pueden aumentar la expresión de proteína de un vector (Wurm et al, 2004, *Nature Biotechnology*, 2004, 22(11): 1393-1398). Adicionalmente, los niveles de producción están afectados por la relación de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo y varios pasos en el proceso de ensamble y secreción de proteína (Jiang et al. 2006, Biotechnology Progress, Jan-Feb 2006, vol. 22, no. 1, pp. 313-318).

B6. Inmunogenicidad

La administración de un mAb terapéutico puede producir cierta incidencia de una respuesta inmune (p.e., la formación de anticuerpos endógenos dirigidos contra el mAb terapéutico). Elementos potenciales que pueden inducir la inmunogenicidad deben ser analizados durante la selección de los anticuerpos monoclonales base, y se deben tomar las medidas para reducir tal riesgo con el fin de optimizar los anticuerpos monoclonales base antes de la construcción de la DVD-Ig. Se ha encontrado que los anticuerpos derivados de ratón son altamente inmunogénicos en los pacientes. La generación de anticuerpos quiméricos comprendidos de regiones variables de ratón y constantes humanas presenta un siguiente paso lógico para reducir la

inmunogenicidad de los anticuerpos terapéuticos (Morrison y Schlom, 1990). Alternativamente, la inmunogenicidad puede ser reducida transfiriendo las secuencias de CDR murinas en un marco de anticuerpo humano (reformado/injerto de CDR/humanización), descrita para un anticuerpo terapéutico por Riechmann et al., 1988. Otro método es referido como "regeneramiento" o "enchapado", partiendo con los dominios ligero y pesado de roedor, solamente los amino ácidos de marco accesibles en la superficie son alterados a humanos, mientras que la CDR y los amino ácidos enterrados permanecen en el anticuerpo de roedor base (Roguska et al., 1996). En otro tipo de humanización, en lugar de injertar las CDRs enteras, una técnica injerta solamente las "regiones determinantes de especificidad" (SDRs), definidas como el subconjunto de residuos de CDR que están involucrados en la unión del anticuerpo a su objetivo (Kashmiri et al., 2005). Esto requiere la identificación de las SDRs ya sea mediante análisis de estructuras tridimensionales disponibles de complejos anticuerpo-objetivo o análisis mutacional de los residuos de CDR del anticuerpo para determinar cual interactúa con el objetivo. Alternativamente, los anticuerpos totalmente humanos pueden tener inmunogenicidad reducida comparados con los anticuerpos murinos, quiméricos o humanizados.

Otro enfoque para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos terapéuticos es la eliminación de ciertas secuencias específicas que se predice que son inmunogénicas. En un enfoque, después que una primera generación biológica ha sido probada en humanos y se encontró que era inaceptablemente inmunogénica, los epítopos de célula B pueden ser mapeados y luego alterados para evitar la detección inmune. Otro enfoque usa métodos para predecir y remover epítopos de célula T potenciales. Se han desarrollado métodos por computadora para rastrear e identificar las secuencias de péptido de terapéuticos biológicos con el potencial de unirse a proteínas MHC (Desmet et al., 2005). Alternativamente, se puede usar un método basado en célula dendrítica humana para identificar epítopos de célula T $CD4^+$ en alérgenos de proteínas potenciales (Stickler et al., 2005; S.L. Morrison y J. Schlom, *Important Adv. Oncol.* (1990), pp. 3–18; Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H. y Winter, G. "Reshaping human antibodies for therapy," *Nature* (1988) 332: 323-327; Roguska-M-A, Pedersen-J-T, Henry-A-H, Searle-S-M, Roja-C-M, Avery-B, Hoffee-M, Cook-S, Lambert-J-M, Blättler-W-A, Rees-A-R, Guild-B-C, "A comparison of two murine mAbs humanized by

CDR-grafting and variable domain resurfacing," *Protein Engineering*, (1996), 9:. 895-904; Kashmiri-Syed-V-S, De-Pascalis-Roberto, Gonzales-Noreen-R, Schlom-Jeffrey, "SDR grafting--a new approach to anticuerpo humanization," *Methods* (San Diego Calif.), May 2005, 36(1): 25-34; Desmet-Johan, Meersseman-Geert, Boutonnet-Nathalie, Pletinckx-Jurgen, De-Clercq-Krista, Debulpaep-Maja, Braeckman-Tessa, Lasters-Ignace, "Anchor profiles of HLA-specific peptides: analysis by a novel affinity scoring method and experimental validation," *Proteins* (2005) 58: 53-69; Stickler-M-M, Estell-D-A, Harding-F-A., "CD4+ T-cell epitope determination using unexposed human donor peripheral blood mononuclear cells," *J. Immunother.* (2000) 23: 654-60.)

B7. Eficacia In vivo

Para generar una molécula de DVD-Ig con eficacia in vivo deseada, es importante generar y seleccionar mAbs con eficacia in vivo igualmente deseada cuando se dan en combinación. Sin embargo, en algunos casos la DVD-Ig puede mostrar eficacia in vivo que no puede ser lograda con la combinación de dos mAbs separados. Por ejemplo, una DVD-Ig puede acercar dos objetivos en proximidad conduciendo a una actividad que no puede ser lograda con la combinación de dos mAbs separados. Las funciones biológicas deseables adicionales se describen aquí en la sección **B3**. Los anticuerpos base con características deseables en la molécula de DVD-Ig se pueden seleccionar con base en factores tales como vida media farmacocinética (t½); distribución de tejido; objetivos solubles versus de superficie celular; y concentración del objetivo- soluble/densidad–superficie.

B8. Distribución de tejido In vivo

Para generar una molécula de DVD-Ig con distribución de tejido in vivo deseada, en una realización, se deben seleccionar mAbs base con perfil de distribución de tejido in vivo similar deseada. Alternativamente, con base en el mecanismo de la estrategia de marcado específico dual, esto puede algunas veces no requerirse para seleccionar mAbs base con la distribución de tejido in vivo similarmente deseada cuando se dan en combinación. Por ejemplo, en el caso de una DVD-Ig enla cual un componente de unión marca la DVD-Ig a un sitio específico trayendo así al segundo componente de unión al mismo sitio objetivo. Por ejemplo, una especificidad de unión de una DVD-Ig podría

marcar el páncreas (células de islote) y la otra especificidad podría llevar GLP1 al páncreas para inducir insulina.

B9. Isotipo

Para generar una molécula de DVD-Ig con propiedades deseadas incluyendo, pero sin limitarse a, Isotipo, funciones efectoras y vida media circulante, en una realización, se seleccionan mAbs base con funciones efectoras Fc apropiadas dependiendo de la utilidad terapéutica y el punto final terapéutico deseado. Existen cino clases o isotipos de cadena pesada principal, algunos de los cuales tiene varios sub-tipos, y estos determinan las funciones efectoras de una molécula de anticuerpo. Estas funciones efectoras residen en la región bisagra, dominios CH2 y CH3 de la molécula de anticuerpo. Sin embargo, los residuos en otras partes de una molécula de anticuerpo también pueden tener efectos en las funciones efectoras. Las funciones efectoras Fc de la región bisagra incluyen: (i) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), (ii) unión de complemento (C1q), activación y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), (iii) fagocitosis/depuración de complejos antígeno-anticuerpo, y (iv) liberación de citoquina en algunos casos. Estas funciones efectoras Fc de una molécula de anticuerpo son mediadas a través de la interacción de la región Fc con un conjunto de receptores de superficie celular específicos de clase. Los anticuerpos del isotipo IgG1 son los más activos mientras que IgG2 e IgG4 tienen funciones efectoras mínimas o ninguna. Las funciones efectoras de los anticuerpos IgG están mediadas a través de interacciones con tres tipos de receptor Fc celular estructuralmente homólogos (y subtipos) (FcgR1, FcgRII y FcgRIII). Estas funciones efectoras de una IgG1 pueden ser eliminadas mediante mutación de residuos de amino ácido específicos en la región de bisagra inferior (p.e., L234A, L235A) que son requeridos para la unión de FcgR y C1q. Los residuos de amino ácido en la región Fc, en particular los dominios CH2-CH3, también determinan la vida media circulante de la molécula de anticuerpo. Esta función Fc está mediada a través de la unión de la región Fc al receptor Fc neonatal (FcRn) el cual es responsable de reciclar las moléculas de anticuerpo de lisosomas ácidos de vuelta a la circulación general.

Si un mAb debe tener una actividad a un isotipo inactivo dependerá del punto final terapéutico deseado para un anticuerpo. Algunos ejemplos de uso de isotipos y resultado terapéutico deseado se listan a continuación:

1. Si el punto final deseado es neutralización funcional de una citoquina soluble, entonces se puede usar un isotipo inactivo;
2. Si el resultado deseado es depuración de una proteína patológica, se puede usar un isotipo activo;
3. Si el resultado deseado es depuración de agregados de proteína, se puede usar un isotipo activo;
4. Si el resultado deseado es antagonizar un receptor de superficie, se usa un isotipo inactivo (Tysabri, IgG4; OKT3®, IgG1 mutada);
5. Si el resultado deseado es eliminar las células objetivo, se usa un isotipo activo (Herceptina, IgG1 (y con funciones efectoras potenciadas); y
6. Si el resultado deseado es limpiar proteínas de la circulación sin entrar al SNC, se puede usar un isotipo IgM (p.e., depuración de especies de péptido Ab circulante).

Las funciones efectoras de Fc de un mAb base pueden ser determinadas mediante varios métodos in vitro bien conocidos en la técnica.

Como se discutió, la selección del isotipo, y por ende, las funciones efectoras, dependerá del punto final terapéutico deseado. En casos en donde se desea la simple neutralización de un objetivo circulante, por ejemplo el bloqueo de las interacciones receptor-ligando, las funciones efectoras pueden no requerirse. En tales casos, son deseables los isotipos o mutaciones en la región Fc de un anticuerpo que elimina las funciones efectoras. En otros casos, cuando la eliminación de células objetivo es el punto final terapéutico, por ejemplo, la eliminación de células de tumor, son deseables los isotipos o mutaciones o desfucosilación en la región Fc que potencian las funciones efectoras (Presta GL, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 58: 640-656, 2006; Satoh M., Iida S., Shitara K., *Expert Opinion Biol. Ther.*, 6: 1161-1173, 2006). Igualmente, dependiendo de la utilidad terapéutica, la vida media circulante de una molécula de anticuerpo puede ser reducida/prolongada modulando las interacciones anticuerpo-FcRn mediante la introducción de mutaciones

específicas en la región Fc (Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H., *J. Biol. Chem.*, 281: 23514-23524 (2006); Petkova SB., Akilesh S., Sproule TJ. et al., *Internat. Immunol.*, 18: 1759-1769 (2006); Vaccaro C., Bawdon R., Wanjie S et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 18709-18714 (2007).

La información publicada sobre los diferentes residuos que pueden influir en las diferentes funciones efectoras de un mAb terapéutico normal, pueden necesitar ser confirmadas para una DVD-Ig. Puede ser posible que en un formato de DVD-Ig, residuos adicionales (diferentes) en la región Fc, diferentes a los identificados para la modulación de funciones efectoras del anticuerpo monoclonal, puedan ser importantes.

En general, la decisión en cuanto a cuales funciones efectoras Fc (isotipo) serán críticas en el formato de DVD-Ig final dependerá de la indicación de la enfermedad, objetivo terapéutico, punto final terapéutico deseado y consideraciones de seguridad. A continuación se listan regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera apropiadas, ejemplares incluyendo, pero sin limitarse a:

IgG1 – alotipo: G1mz
IgG1 mutante – A234, A235
IgG2 – alotipo: G2m(n-)
Kappa – Km3
Lambda

Estudios de Receptor Fc y C1q: La posibilidad de la citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotixicidad dependidente de complemento (CDC) indeseadas por el complejamiento del anticuerpo a cualquier objetivo sobreexpresado sobre membranas celulares puede quedar sin efecto mediante las mutaciones de región bisagra (por ejemplo, L234A, L235A). Se espera que estos amino ácidos sustituidos presentes en la región bisagra de IgG1 del mAb, produzcan unión disminuida del mAb a los receptores Fc humanos (pero no FcRn), porque se cree que la unión a FcgR ocurre dentro de los sitios de superposición sobre la región bisagra de IgG1. Esta característica del mAb puede conducir a un perfil de seguridad mejorado solbre los anticuerpos que contienen una IgG tipo salvaje. La unión del mAb a los receptores Fc humanos puede ser determinada

mediante experimentos de citometría de flujo usando líneas celulares (p.e.,THP-1, K562) y una línea celular CHO diseñada que expresa FcgRIIb (u otros FcgRs). Comparado con los anticuerpos monoclonales de control de IgG1, los mAb muestran unión reducida a FcgRI y FcgRIIa mientras que la unión a FcgRIIb no se afecta. La unión y activación de C1q por los complejos inmunes antígeno/IgG desencadena la cascada de complemento clásica con las consecuentes respuestas inflamatoria y/o inmunoreguladora. El sitio de unión a C1q en la IgGs ha sido localizado en los residuos dentro de la región bisagra de IgG. La unión a C1q a concentraciones en aumento de mAb fue evaluado mediante ELISA de C1q. Los resultados demuestran que el mAb no es capaz de unirse a C1q, como se espera cuando se compara con la unión de una IgG1 de control tipo salvaje. En general, la mutación de región bisagra L234A, L235A deroga la unión del mAb a FcgRI, FcgRIIa y C1q pero no afecta la interacción del mAb con FcgRIIb. Estos datos sugieren que in vivo, el mAb con Fc mutante interactuará normalmente con el FcgRIIb inhibidor, pero probablemente fallará para interactuar con la activación de los receptores de FcgRI y FcgRIIa o C1q.

Unión a FcRn Humano: El receptor neonatal (FcRn) es responsable de transportar la IgG a través de la placenta y controlar la vida media catabólica de las moléculas de IgG. Podría ser deseable aumentar la vida media terminal de un anticuerpo para mejorar la eficacia, reducir la dosis o frecuencia de administración, o mejorar la localización al objetivo. Alternativamente, podría ser ventajoso hacer lo inverso, esto es, disminuir la vida media terminal de un anticuerpo para reducir la exposición del cuerpo entero o mejorar las relaciones de unión a objetivo-no objetivo. El diseño de la interacción entre IgG y su receptor salvaje, FcRn, ofrece una forma de aumentar o disminuir la vida media terminal de la IgG. Las proteínas en la circulación, incluyendo IgG, son recuperadas en la fase fluida mediante micropinocitosis por ciertas células, tales como las del endotelio vascular. La IgG se puede unir a FcRn en endosomas bajo condiciones ligeramente ácidas (pH 6.0–6.5) y puede reciclarse a la superficie celular, en donde es liberada bajo condiciones casi neutras (pH 7.0–7.4). El mapeo del sitio de unión de la región Fc en FcRn80, 16, 17 mostró que dos residuos de histidina que son conservados a lo largo de las especies, His310 y His435, son responsables de la dependencia del pH de esta interacción. Usando tecnología de despliegue del fago, se identificó una mutación de región Fc de ratón que aumenta la unión a FcRn y extiende la vida

media de la IgG de ratón (ver Victor, G. et al., *Nature Biotechnology*, 15(7): 637-640 (1997)). Las mutaciones de región Fc que aumentan la afinidad de unión de la IgG humana para FcRn a pH 6.0, pero no a pH 7.4, también han sido identificadas (ver, Dall'Acqua et al., *J. Immunol.*, 169(9): 5171-80 (2002)). Más aún, en un caso, también se observó un aumento dependiente de pH similar en la unión (de hasta 27 veces) para FcRn de rhesus, y esto produjo un aumento de dos veces la vida media en suero en monos rhesus comparada con la IgG base (ver, Hinton et al., *J. Biol. Chem.*, 279(8): 6213-6216 (2004)). Estos hallazgos indican que es posible prolongar la vida media en plasma de terapéuticos de anticuerpo diseñando la interacción de la región Fc con FcRn. Inversamente, las mutaciones de la región Fc que atenúan la interacción con FcRn pueden reducir la vida media del anticuerpo.

B.10. Farmacocinética (PK)

Para generar una molécula de DVD-Ig con perfil farmacocinético deseado, en una realización, se seleccionan mAbs base con perfil farmacocinético igualmente deseado. Una consideración es que la respuesta inmunogénica a los anticuerpos monoclonal (pe, HAHA, respuesta de anticuerpo anti-human humano; HACA, respuesta de anticuerpo anti-quimérico humano) complica más la farmacocinética de estos agentes terapéuticos. En una realización, se usan anticuerpos monoclonales con inmunogenicidad mínima o sin esta, para construir moléculas de DVD-Ig de forma que las DVD-Igs resultantes también tendrán inmunogenicidad mínima o no tendrán. Algunos de los factores que determinan la PK de un mAb incluyen, pero no se limitan a, propiedades intrínsecas de los mAb (secuencia de amino ácido VH); inmunogenicidad; unión a FcRn y funciones Fc.

El perfil PK de los anticuerpos monoclonales base seleccionados puede ser fácilmente determinado en roedores porque el perfil PK en roedores se correlaciona bien con (o predice de forma cercana) el perfil PK de anticuerpos monoclonales en monos cynomolgus y humanos.

Después que se seleccionan anticuerpos monoclonales base con características de PK deseadas (y otras propiedades funcionales deseadas discutidas aquí), se construye la DVD-Ig. Como las moléculas de DVD-Ig contienen dos dominios de unión a antígeno de dos anticuerpos monoclonales

base, también se evaluan las propiedades PK de la DVD-Ig. Por lo tanto, mientras se determinan las propiedades PK de la DVD-Ig, se pueden emplear ensayos PK que determinan el perfil PK con base en la funcionalidad de ambos dominios de unión a antígeno derivados de 2 anticuerpos monoclonales base. El perfil PK de una DVD-Ig puede ser determinado. Factores adicionales que pueden afectar el perfil PK de la DVD-Ig incluyen la orientación del dominio de unión a antígeno (CDR); Tamaño del enlazante; e interacciones Fc/FcRn. Las características PK de los anticuerpos base pueden ser evaluadas valorando los siguientes parámetros: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Absorción: A la fecha, la administración de anticuerpos monoclonales terapéuticos es por rutas parenterales (p.e., intravenosa [IV], subcutánea [SC], o intramuscular [IM]). La absorción de un mAb en la circulación sistémica después de administración SC o IM desde el espacio intersticial en principalmente a través de la ruta linfática. La degradación proteolítica, presistémica, saturable, puede producir biodisponibilidad absoluta variable después de la administración extravascular. Usualmente, aumentos en biodisponibilidad absoluta con dosis en aumento de anticuerpos monoclonales pueden ser observados debido a la capacidad proteolítica saturada a mayores dosis. El proceso de absorción para un mAb es usualmente bastante lento porque el fluido linfático se drena lentamente en el sistema vascular, y la duración de la absorción puede ocurrir durante varias horas a varios días. La biodisponibilidad absoluta de los anticuerpos monoclonales después de la administración SC varía generalmente de 50% a 100%. En el caso de una estructura que media el transporte en la barrera sanguínea cerebral (BBB por sus siglas en inglés) marcada por el constructo de DVD-Ig, los tiempos de circulación en plasma pueden ser reducidos debido al transporte trans-celular mejorado en la barrera sanguínea cerebral (BBB) en el compartimiento del SNC, en donde la DVD-Ig es liberada para permitir la interacción mediante su segundo sitio de reconocimiento de antígeno.

Distribución: Después de la administración IV, los anticuerpos monoclonales siguen usualmente un perfil de tiempo a concentración en suero (o plasma) bifásico, que empieza con una rápida fase de distribución, seguida por una lenta fase de eliminación. En general, un modelo farmacocinético biexponencial es el que mejor describe esta clase de perfil farmacocinético. El

volumen de distribución en el compartimiento central (Vc) para un mAb es usualmente igual o ligeramente mayor que el volumen en plasma (2-3 litros). Un patrón bifásico distinto en perfil de concentración en suero (plasma) versus tiempo puede no ser obvio con otras rutas de administración parenterales, tales como IM o SC, porque la fase de distribución de la curva de tiempo a concentración en suero (plasma) está enmascarada por la porción de absorción larga. Muchos factores, incluyendo las propiedades fisicoquímicas, captación mediada por receptor específico de sitio y orientado al sitio, capacidad de unión de tejido, y dosis de mAb pueden influir en la biodistribución de un mAb. Algunos de estos factores pueden contribuir con la no linealidad de la biodistribución para un mAb.

Metabolismo y Excreción: Debido al tamaño molecular, los anticuerpos monoclonales intactos no son excretados en la orina por el riñón. Ellos son principalmente inactivados mediante el metabolismo (p.e., catabolismo). Para los anticuerpos monoclonales terapéuticos basados de IgG, las vidas medias varían típicamente desde horas o 1-2 días a más de 20 días. La eliminación de un mAb puede estar afectada por muchos factores, incluyendo, pero sin limitarse a, afinidad para el receptor FcRn, inmunogenicidad del mAb, el grado de glicosilación del mAb, la susceptibilidad para el mAb a proteólisis, y la eliminación mediada por receptor.

B.11. Patrón de reactividad cruzada en tejido de especies humana y tox

El patrón de tinción idéntico sugiere que se puede evaluar la toxicidad humana potencial en especies tox. Las especies tox son aquellos animales en los cuales se estudia la toxicidad no relacionada.

Los anticuerpos individuales son seleccionados para cumplir dos criterios. (1) Tinción de tejido adecuada para la expresión conocida del objetivo del anticuerpo. (2) Patrón de tinción similar entre los tejidos de las especies humana y tox del mismo órgano

Criterio 1: Las inmunizaciones y/o selecciones de anticuerpo emplean típicamente antígenos recombinantes o sintetizados (proteínas, carbohidratos u otras moléculas). La unión a la contraparte natural y la selección contra antígenos no relacionados son a menudo parte del embudo de selección para

anticuerpos terapéuticos. Sin embargo, la selección contra una multitud de antígenos es a menudo poco práctica. Por lo tanto, los estudios de reactividad cruzada en tejidos humanos de todos los órganos importantes sirven para regular la unión no deseada del anticuerpo a cualquier antígeno no relacionado.

Criterio 2: Los estudios de reactividad cruzada en tejido comparativos con tejidos de especies humana y tox (monos cynomolgus, perro, posiblemente roedores y otros, los mismos 36 o 37 tejidos están siendo evaluados como en el estudio humano) ayudan a validad la selección de una especie tox. En los estudios de reactividad cruzada en tejido típicos sobre secciones de tejidos congeladas, los anticuerpos terapéuticos pueden demostrar la unión esperada al antígeno conocido y/o en un menor grado, la unión a tejidos basados ya sea en interacciones de bajo nivel (unión no específica, unión de bajo nivel a antígenos similares, interacciones basadas en carga de bajo nivel etc.). En cualquier caso, la especie animal de toxicología más relevante es aquella con el mayor grado de coincidencia de unión al tejido humano y animal.

Los estudios de reactividad cruzada en tejido siguen las guías reguladoras apropiadas incluyendo la Guía III/5271/94 EC CPMP "Producción y control de calidad de mAbs" y la 1997 US FDA/CBER "Puntos a considerar en la Fabricación y Prueba de productos de Anticuerpo Monoclonal para Uso humano". Las criosecciones (5 µm) de tejidos humanos obtenidos en autopsia o biopsia fueron fijados y secados en portaobjetos. Se realizó la tinción con peroxidasa de secciones de tejido, usando el sistema avidina-biotina. La Guía de FDA "*Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use*". Referencias relevantes incluyen Clarke J 2004, Boon L. (2002a), Boon, L. (2002b), Ryan, A. (1999).

Los estudios de reactividad cruzada en tejido se hacen a menudo en dos etapas, incluyendo la primera etapa criosecciones de 32 tejidos (típicamente: Glándula Adrenal, Tracto Gastrointestinal, Próstata, Vejiga, Corazón, Músculo Esquelético, Células Sanguíneas, Riñón, Piel, Médula Osea, Hígado, Médula Espinal, Seno, Pulmón, Bazo, Cerebelo, Ganglio linfático, Testículos, Corteza Cerebral, Ovario, Timo, Colon, Páncreas, Tiroide, Endotelio, Paratiroide, Uréter, Ojo, Pituitario, Útero, Trompa de Falopio y Placenta) de un donante humano. En la seunga fase se realiza un estudio de

reactividad cruzada completo con hasta 38 tejidos (incluyendo adrenal, sangre, vaso sanguíneo, médula ósea, cerebelo, cerebro, cérvix, esófago, ojo, corazón, riñón, intestino grueso, hígado, pulmón, ganglio linfático, glándula mamaria del seno, ovario, oviducto, páncreas, paratiroide, nervio periférico, pituitario, placenta, próstata, glándula salivar, piel, intestino delgado, médula espinal, bazo, estómago, músculo estriado, testículos, timo, tiroide, amígdala, uréter, vejiga urinaria, y útero) de 3 adultos no relacionados. Los estudios se hacen típicamente a dos niveles de dosis como mínimo.

El anticuerpo terapéutico (p.e. artículo de prueba) y el anticuerpo de control de isotipo coincidente pueden ser biotinilados para detección del complejo avidina-biotina (ABC); otros métodos de detección pueden incluir detección de anticuerpo terciario para un artículo de prueba marcado con FITC (u otro), o precomplejar con una IgG anti-humana marcada para un artículo de prueba no marcado.

Brevemente, las criosecciones (de aproximadamente 5 µm) de tejidos humanos obtenidas en autopsia o biopsia son fijadas y secadas en portaobjetos. La tinción con peroxidasa de las secciones de tejido se realiza usando el sistema avidina-biotina. Primero (en caso de un sistema de detección precomplejante), el artículo de prueba es incubado con la IgG anti-humana biotinilada secundaria y desarrollado en el complejo inmune. El complejo inmune a la concentración final de 2 y 10 µg/mL de artículo de prueba, es agregado sobre secciones de tejido en portaobjetos y luego las secciones de tejido reaccionaron por 30 minutos con un kit de avidina-biotina-peroxidasa. Posteriormente, se aplicó DAB (3,3'-diaminobencidina), un sustrato para la reacción de peroxidasa, por 4 minutos para la tinción de tejido. Se usan perlas de Antígeno-Sefarosa como secciones de tejido de control positivo.

Cualquier tinción es juzgada como reactividad esperada (p.e., consistente con la expresión de antígeno) o inesperada con base en la expresión conocida del antígeno objetivo en cuestión. Cualquier tinción juzgada específica se le da un puntaje para intensidad y frecuencia. Los estudios de competencia o bloqueo de antígeno o suero pueden ayudar adicionalmente a determinar si la tinción observada es específica o no específica.

Si se encuentra que dos anticuerpos seleccionados cumplen los criterios de selección –tinción de tejido apropiada, coincidencia de tinción entre tejido específico humano y de animal de toxicología– pueden ser seleccionados para la generación de la DVD-Ig.

El estudio de reactividad cruzada en tejido debe ser repetido con el constructo de DVD-Ig final, pero aunque estos estudios siguen el mismo protocolo aquí indicado, son más complejos de evaluar porque cualquier unión puede provenir de cualquiera de los dos anticuerpos base, y cualquier unión no explicada debe ser confirmada con estudios de competencia de antígeno complejos.

Será fácilmente obvio que la realización compleja de estudios de reactividad cruzada en tejido con una molécula multiespecífica como una DVD-Ig es simplificada en gran medida si los dos anticuerpos base son seleccionados para (1) carecer de hallazgos de reactividad cruzada en tejido inesperada y (2) similitud apropiada de hallazgos de reactividad cruzada en tejido entre los tejidos de las especies humana y de animal de toxicología correspondientes.

B.12. Especificidad y Selectividad

Para generar una molécula de DVD-Ig con la especificidad y selectividad deseadas, se necesita generar y seleccionar mAbs base con el perfil de especificidad y selectividad igualmente deseado.

Los estudios de unión para especificidad y selectividad con una DVD-Ig pueden ser complejos debido a los cuatro o más sitios de unión, dos para cada antígeno. Brevemente, los estudios de unión usando ELISA, BIAcore, KinExA u otros estudios de interacción con una DVD-Ig deben monitorear la unión de uno, dos o más antígenos a la molécula de DVD-Ig. Aunque la tecnología de BIAcore puede resolver la unión independiente secuencial de múltiples antígenos, métodos más tradicionales, incluyendo ELISA o técnicas más modernas como KinExA no pueden. Por lo tanto, la caracterización cuidadosa de cada anticuerpo base es crítica. Después que cada anticuerpo individual ha sido caracterizado para especificidad, la confirmación de retención de

especificidad de los sitios de unión individuales en la molécula de DVD-Ig se simplifica en gran medida.

Es bastante obvio que el complejo que se somete a la determinación de especificidad de una DVD-Ig se simplifica en gran medida si los dos anticuerpos base son seleccionados para especificidad antes de ser combinados en una DVD-Ig.

Los estudios de interacción antígeno–anticuerpo pueden formar muchas formas, incluyendo muchos estudios de interacción proteína proteína clásicos, incluyendo ELISA (asayo inmunoabsorbente ligado a enzima), espectrometría de masas, entrecruzamiento químico, SEC con dispersión de luz, diálisis en equilibrio, permeación de gel, ultrafiltración, cromatografía de gel, SEC analítica de gran zona, ultracentrifugación micropreparativa (equilibrio de sedimentación), métodos espectroscópicos, microcalorimetría de titración, equilibrio de sedimentación (en ultracentrífuga analítica), velocidad de sedimentación (en centrífuga analítica), resonancia de plasmón superficial (incluyendo BIAcore). Referencias relevantes incluyen "Current Protocols in Protein Science", John E. Coligan, Ben M. Dunn, David W. Speicher, Paul T, Wingfield (eds.) Volumen 3, capítulos 19 y 20, publicada por John Wiley & Sons Inc., y referencias allí incluidas y "Current Protocols in Immunology", John E. Coligan, Barbara E. Bierer, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober (eds.) publicada por John Wiley & Sons Inc y referencias relevantes allí incluidas.

Liberación de Citoquina en Sangre Entera: La interacción del mAb con células sanguíneas humanas puede ser investigada mediante un ensayo de liberación de citoquina (Wing, M. G., *Therapeutic Immunology* (1995), 2(4): 183-190; "Current Protocols in Pharmacology," S.J. Enna, Michael Williams, John W. Ferkany, Terry Kenakin, Paul Moser, (eds.) published by John Wiley & Sons Inc; Madhusudan, S., *Clinical Cancer Research* (2004), 10(19): 6528-6534; Cox, *J. Methods* (2006), 38(4): 274-282; Choi, I., *Eur. J. Immunol.*, (2001), 31(1): 94-106). Brevemente, varias concentraciones de mAb son incubadas con sangre entera humana por 24 horas. La concentración evaluada debe cubrir un amplio rango incluyendo concentraciones finales que imitan los niveles en sangre típicos en pacientes (incluyendo, pero sin limitarse a 100 ng/ml – 100 μg/ml). Después de la incubación, los sobrenadantes y los lisados

de célula fueron analizados para la presencia de IL-1Rα, TNF-α, IL-1b, IL-6 e IL-8. Los perfiles de concentración de citoquina generados para el mAb son comparados con perfiles producidos por un control de IgG humana negativa y un control de LPS o PHA positivo. El perfil de citoquina mostrado por el mAb tanto de los sobrenadantes de célula como lisados de célula fue comparado con la IgG humana de control. En una realización, el anticuerpo monoclonal no interactúa con las células de sangre humanas para liberar espontáneamente citoquinas inflamatorias.

Los estudios de liberación de citoquina para una DVD-Ig son complejos debido a los cuatro o más sitios de unión, dos para cada antígeno. Brevemente, los estudios de liberación de citoquina aquí descritos miden el efecto de la molécula de DVD-Ig entera en la sangre entera u otros sistemas celulares, pero no puede resolver cuál porción de la molécula causa la liberación de citoquina. Una vez detectada la liberación de citoquina, la pureza de la preparación de DVD-Ig debe ser determinada, porque algunos componentes celulares co-purificadores pueden causar la liberación de citoquina por ellos mismos. Si la pureza no es el asunto, se pueden necesitar del empleo de fragmentación de la DVD-Ig (incluyendo, pero sin limitarse a remoción de la porción Fc, separación de sitios de unión, etc.), mutagénesis del sitio de unión y otros métodos para deconvolucionar cualquier observación. Será obvio que este complejo que se somete es en gran medida simplificado si los dos anticuerpos base son seleccionados para carecer de liberación de citoquina antes de ser combinados en una DVD-Ig.

B.13. Reactividad Cruzada con otras especies para estudios toxicológicos

En una realización, los anticuerpos individuales seleccionados con suficiente reactividad cruzada para especies tox apropiadas, por ejemplo, mono cynomolgus. Los anticuerpos base necesitan unirse a objetivos de especies ortólogos (p.e. mono cynomolgus) y producir respuesta apropiada (modulación, neutralización, activación). En una realización, la reactividad cruzada (afinidad/potencia) a objetivos de especies ortólogas debe estar entre 10 veces el objetivo humano. En la práctica, los anticuerpos base son evaluados para múltiples especies, incluyendo ratón, rata, perro, mono (y tros primates no humanos), así como especies de modelo de enfermedad (p.e.,

oveja para modelo de asma). La reactividad cruzada aceptable a especies tox de los anticuerpos monoclonales base permite estudios de toxicología futuros de DVD-Ig-Ig en la misma especie. Por esta razón, los dos anticuerpos monoclonales base deben tener reactividad cruzada aceptable para una especie tox común, permitiendo por ende estudios de toxicología de la DVD-Ig en la misma especie.

Los mAbs base pueden ser seleccionados de varios mAbs capaces de unirse a objetivos específicos y bien conocidos enla técnica. Estos incluyen, pero no se limitan a anticuerpo anti-IL-17, anti-IL-17F, anti-TNF (Patente US No. 6,258,562), anticuerpo anti-IL-12 y/o anti-IL-12p40 (Patente US No. 6,914,128); anticuerpo anti-IL-18 (publicación de solicitud de patente US No. 2005/0147610 A1), anti-C5, anti-CBL, anti-CD147, anti-gp120, anti-VLA-4, anti-CD11a, anti-CD18, anti-VEGF, anti-CD40L, anti CD-40 (p.e., ver WO2007124299) anti-Id, anti-ICAM-1, anti-CXCL13, anti-CD2, anti-EGFR, anti-TGF-beta 2, anti-HGF, anti-cMet, anti DLL-4, anti-NPR1, anti-PLGF, anti-ErbB3, anti-E-selectina, anti-Fact VII, anti-Her2/neu, anti-F gp, anti-CD11/18, anti-CD14, anti-ICAM-3, anti-RON, anti CD-19, anti-CD80 (p.e., ver Publicación PCT No. WO 2003/039486), anti-CD4, anti-CD3, anti-CD23, anti-beta2-integrina, anti-alfa4beta7, anti-CD52, anti-HLA DR, anti-CD22 (ver, p.e., Patente US No. 5,789,554), anti-CD20, anti-MIF, anti-CD64 (FcR), anti-TCR alfa beta, anti-CD2, anti-Hep B, anti-CA 125, anti-EpCAM, anti-gp120, anti-CMV, anti-gpIIbIIIa, anti-IgE, anti-CD25, anti-CD33, anti-HLA, anti-IGF1,2, anti IGFR, anti-VNRintegrin, anti-IL-1alfa, anti-IL-1beta, anti-receptor IL-1, anti-receptor IL-2, anti-IL-4, anti- receptor IL-4, anti-IL5, anti- receptor IL-5, anti-IL-6, anti-IL-6R, RANKL, NGF, DKK, alfaVbeta3, anti-IL-8, anti-IL-9, anti-IL-13, receptor anti-IL-13, y anti-IL-23; IL-23p19; (ver, Presta, "Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116: 731-736 (2005) y en el sitio web http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/antibodies.html).

un anticuerpo anti-EGFR quimérico en ensayos clínicos para una variedad de cánceres; ABX-EGF (Pat. U.S. No. 6,235,883), actualmente en desarrollo por Abgenix-Immunex-Amgen; HuMax- EGFr (U.S. Ser. No. 10/172,317), actualmente en desarrollo por Genmab; 425, EMD55900, EMD62000, y EMD72000 (Merck KGaA) (Pat. U.S. No. 5,558,864; Murthy et al. 1987, Arch Biochem Biophys. 252(2):549-60; Rodeck et al., 1987, J Cell

Biochem. 35(4):315-20; Kettleborough et al., 1991, Protein Eng. 4(7):773-83); ICR62 (Institute of Cancer Research) (PCT WO 95/20045; Modjtahedi et al., 1993, J. Cell Biophys. 1993, 22(1-3):129-46; Modjtahedi et al., 1993, Br J Cancer. 1993, 67(2):247-53; Modjtahedi et al, 1996, Br J Cancer, 73(2):228-35; Modjtahedi et al, 2003, Int J Cancer, 105(2):273-80); TheraCIM hR3 (YM Biosciences, Canada y Centro de Immunologia Molecular, Cuba (Pat. U.S. No. 5,891,996; Pat. U.S. No. 6,506, 883; Mateo et al, 1997, Immunotechnology, 3(1):71-81); mAb-806 (Ludwig Institue for Cancer Research, Memorial Sloan-Kettering) (Jungbluth et al. 2003, Proc Natl Acad Sci USA. 100(2):639-44); KSB-102 (KS Biomedix); MR1-1 (IVAX, National Cancer Institute) (PCT WO 0162931A2); y SC100 (Scancell) (PCT WO 01/88138); alemtuzumab (Campath®, Millenium), un mAb humanizado actualmente aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de célula B; muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®), un anticuerpo anti-CD3 desarrollado por Ortho Biotech/Johnson & Johnson, ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), un anticuerpo anti-CD20 desarrollado por IDEC/Schering AG, gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®), un anticuerpo anti-CD33 (proteína p67) desarrollado por Celltech/Wyeth, alefacept (Amevive®), una fusión anti-LFA-3 Fc desarrollada por Biogen), abciximab (ReoPro®), desarrolado por Centocor/Lilly, basiliximab (Simulect®), desarrollado por Novartis, palivizumab (Synagis®), desarrollado por Medimmune, infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-TNFalfa desarrollado por Centocor, adalimumab (Humira®), un anticuerpo anti-TNFalfa desarrollado por Abbott, Humicade®, un anticuerpo anti-TNFalfa desarrollado por Celltech, golimumab (CNTO-148), un anticuerpo TNF totalmente humano desarrollado por Centocor, etanercept (Enbrel®), una fusión TNF p75 receptor Fc desarrollada por Immunex/Amgen, lenercept, una fusión p55TNF receptor Fc desarrollada previamente por Roche, ABX-CBL, un anticuerpo anti-CD147 en desarrollo por Abgenix, ABX-IL8, un anticuerpo anti-IL8 en desarrollo por Abgenix, ABX-MA1, un anticuerpo anti-MUC18 en desarrollo por Abgenix, Pemtumomab (R1549, 90Y-muHMFG1), un anti-MUC1 en desarrollo por Antisoma, Therex (R1550), un anticuerpo anti-MUC1 en desarrollo por Antisoma, AngioMab (AS1405), en desarrollo por Antisoma, HuBC-1, en desarrollo por Antisoma, Tioplatino (AS1407) en desarrollo por Antisoma, Antegren® (natalizumab), un anticuerpo anti-alfa-4-beta-1 (VLA-4) y alfa-4-beta-7 en desarrollo por Biogen, mAb VLA-1, un anticuerpo de integrina anti-VLA-1 en desarrollo por Biogen, mAb LTBR, un anticuerpo anti-receptor beta de linfotoxina (LTBR) en desarrollo por Biogen, CAT-152, un anticuerpo anti-

TGF-β2 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology, ABT 874 (J695), un anticuerpo anti-IL-12 p40 en desarrollo por Abbott, CAT-192, un anticuerpo anti-TGFβ1 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology y Genzyme, CAT-213, un anticuerpo anti-Eotaxina1 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology, LymphoStat-B® un anticuerpo anti-Blys en desarrollo por Cambridge Antibody Technology y Human Genome Sciences Inc., TRAIL-R1mAb, un anticuerpo anti-TRAIL-R1 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology and Human Genome Sciences, Inc. , Avastin® bevacizumab, rhuMAb-VEGF), un anticuerpo anti-VEGF en desarrollo por Genentech, un anticuerpo anti-familia del receptor HER en desarrollo por Genentech, Anti-Tissue Factor (ATF), un anticuerpo anti-Factor de Tejido en desarrollo por Genentech, Xolair® (Omalizumab), un anticuerpo anti-IgE en desarrollo por Genentech, Raptiva® (Efalizumab), un anticuerpo anti-CD11a en desarrollo por Genentech y Xoma, Anticuerpo MLN-02 (inicialmente LDP-02), en desarrollo por Genentech y Millenium Pharmaceuticals, HuMax CD4, un anticuerpo anti-CD4 en desarrollo por Genmab, HuMax-IL15, un anticuerpo anti-IL15 en desarrollo por Genmab y Amgen, HuMax-Inflam, en desarrollo por Genmab y Medarex, HuMax-Cancer, un anticuerpo anti-Heparanasa I en desarrollo por Genmab y Medarex y Oxford GcoSciences, HuMax-Linfoam, en desarrollo por Genmab y Amgen, HuMax-TAC, en desarrollo por Genmab, IDEC-131, y anticuerpo anti-CD40L en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, IDEC-151 (Clenoliximab), un anticuerpo anti-CD4 en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, IDEC-114, un anticuerpo anti-CD80 en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, IDEC-152, un anticuerpo anti-CD23 en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, anticuerpos anti-factor de migración de macrófago (MIF) en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, BEC2, un anticuerpo anti-idiotípico en desarrollo por Imclone, IMC-1C11, un anticuerpo anti-KDR en desarrollo por Imclone, DC101, un anticuerpo anti-flk-1 en desarrollo por Imclone, anticuerpos anti-VE cadherina en desarrollo por Imclone, CEA-Cide® (labetuzumab), un anticuerpo anti-antígeno carcinoembriónico (CEA) en desarrollo por Immunomedics, LymphoCide® (Epratuzumab), un anticuerpo anti-CD22 en desarrollo por Immunomedics, AFP-Cide, en desarrollo por Immunomedics, Myelomacide, en desarrollo por Immunomedics, LkoCide, en desarrollo por Immunomedics, Prostacide, en desarrollo por Immunomedics, MDX-010, un anticuerpo anti-CTLA4 en desarrollo por Medarex, MDX-060, un anticuerpo anti-CD30 en desarrollo por Medarex, MDX-070 en desarrollo por Medarex, MDX-018 en desarrollo por Medarex, Osidem® (IDM-1), y anticuerpo anti-Her2

en desarrollo por Medarex e Immuno-Designed Molecules, HuMax®-CD4, un anticuerpo anti-CD4 en desarrollo por Medarex y Genmab, HuMax-IL15, un anticuerpo anti-IL15 en desarrollo por Medarex y Genmab, CNTO 148, un anticuerpo anti-TNFα en desarrollo por Medarex y Centocor/J&J, CNTO 1275, un anticuerpo anti-citoquina en desarrollo por Centocor/J&J, MOR101 y MOR102, anticuerpos anti-molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1) (CD54) en desarrollo por MorphoSys, MOR201, un anticuerpo anti-receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR-3) en desarrollo por MorphoSys, Nuvion® (visilizumab), un anticuerpo anti-CD3 en desarrollo por Protein Design Labs, HuZAF®, un anticuerpo anti-gama interferon en desarrollo por Protein Design Labs, Anti-α 5β1 Integrina, en desarrollo por Protein Design Labs, anti-IL-12, en desarrollo por Protein Design Labs, ING-1, un anticuerpo anti-Ep-CAM en desarrollo por Xoma, Xolair® (Omalizumab), un anticuerpo anti-IgE humanizado desarrollado por Genentech y Novartis, y MLN01, un anticuerpo anti-integrina Beta2 en desarrollo por Xoma. En otra realización, los terapéuticos incluyen KRN330 (Kirin); anticuerpo huA33 (A33, Ludwig Institute for Cancer Research); CNTO 95 (alfa V integrinas, Centocor); MEDI-522 (alfa Vβ3 integrina, Medimmune); volociximab (alfa Vβ1 integrina, Biogen/PDL); mAb 216 humano (epítopo glicosilado de célula B, NCI); BiTE MT103 (CD19 x CD3 biespecífico, Medimmune); 4G7xH22 (célulaBxFcgammaR1 biespecífico, Medarex/Merck KGa); rM28 (CD28 x MAPG biespecífico, Patente US No. EP1444268); MDX447 (EMD 82633) (CD64 x EGFR biespecífico, Medarex); Catumaxomab (removab) (EpCAM x anti-CD3 biespecífico, Trion/Fres); Ertumaxomab (HER2/CD3 biespecífico, Fresenius Biotech); oregovomab (OvaRex) (CA-125, ViRexx); Rencarex® (WX G250) (anhidrasa carbónica IX, Wilex); CNTO 888 (CCL2, Centocor); TRC105 (CD105 (endoglin), Tracon); BMS-663513 (agonista CD137, Brystol Myers Squibb); MDX-1342 (CD19, Medarex); Siplizumab (MEDI-507) (CD2, Medimmune); Ofatumumab (Humax-CD20) (CD20, Genmab); Rituximab (Rituxan) (CD20, Genentech); veltuzumab (hA20) (CD20, Immunomedics); Epratuzumab (CD22, Amgen); lumiliximab (IDEC 152) (CD23, Biogen); muromonab-CD3 (CD3, Ortho); HuM291 (CD3 receptor fc, PDL Biopharma); HeFi-1, CD30, NCI); MDX-060 (CD30, Medarex); MDX-1401 (CD30, Medarex); SGN-30 (CD30, Seattle Genentics); SGN-33 (Lintuzumab) (CD33, Seattle Genentics); Zanolimumab (HuMax-CD4) (CD4, Genmab); HCD122 (CD40, Novartis); SGN-40 (CD40, Seattle Genentics); Campath1h (Alemtuzumab) (CD52, Genzyme); MDX-1411 (CD70, Medarex); hLL1 (EPB-1) (CD74.38, Immunomedics); Galiximab (IDEC-144) (CD80,

Biogen); MT293 (TRC093/D93) (colágeno clivado, Tracon); HuLuc63 (CS1, PDL Pharma); ipilimumab (MDX-010) (CTLA4, Brystol Myers Squibb); Tremelimumab (Ticilimumab, CP-675,2) (CTLA4, Pfizer); HGS-ETR1 (Mapatumumab) (agonista DR4 TRAIL-R1, Human Genome Science /Glaxo Smith Kline); AMG-655 (DR5, Amgen); Apomab (DR5, Genentech); CS-1008 (DR5, Daiichi Sankyo); HGS-ETR2 (lexatumumab) (agonista DR5 TRAIL-R2, HGS); Cetuximab (Erbitux) (EGFR, Imclone); IMC-11F8, (EGFR, Imclone); Nimotuzumab (EGFR, YM Bio); Panitumumab (Vectabix) (EGFR, Amgen); Zalutumumab (HuMaxEGFr) (EGFR, Genmab); CDX-110 (EGFRvIII, AVANT Immunotherapeutics); adecatumumab (MT201) (Epcam , Merck); edrecolomab (Panorex, 17-1A) (Epcam, Glaxo/Centocor); MORAb-003 (folato receptor a, Morphotech); KW-2871 (gangliosida GD3, Kyowa); MORAb-009 (GP-9, Morphotech); CDX-1307 (MDX-1307) (hCGb, Celldex); Trastuzumab (Herceptina) (HER2, Celldex); Pertuzumab (rhuMAb 2C4) (HER2 (DI), Genentech); apolizumab (HLA-cadena beta DR, PDL Pharma); AMG-479 (IGF-1R, Amgen); anti-IGF-1R R1507 (IGF1-R, Roche); CP 751871 (IGF1-R, Pfizer); IMC-A12 (IGF1-R, Imclone); BIIB022 (IGF-1R , Biogen); Mik-beta-1 (IL-2Rb (CD122), Hoffman LaRoche); CNTO 328 (IL6, Centocor); Anti-KIR (1-7F9) (receptor del tipo Ig de célula asesina (KIR), Novo); Hu3S193 (Lewis (y), Wyeth, Ludwig Institute of Cancer Research); hCBE-11 (LTßR, Biogen); HuHMFG1 (MUC1, Antisoma/NCI); RAV12 (epítopo de carbohidrato enlazado a N, Raven); CAL (proteína relacionada con la hormona paratiroide (PTH-rP), University of California); CT-011 (PD1, CureTech); MDX-1106 (ono-4538) (PD1, Medarex/Ono); MAb CT-011 (PD1, Curetech); IMC-3G3 (PDGFRa, Imclone); bavituximab (fosfatidilserina, Peregrine); huJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation); muJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation); GC1008 (TGFb (pan) inhibdtor (IgG4), Genzyme); Infliximab (Remicade) (TNFa, Centocor); A27.15 (receptor de transferrina, Salk Institute, INSERN WO 2005/111082); E2.3 (receptor de transferrina, Salk Institute); Bevacizumab (Avastin) (VEGF, Genentech); HuMV833 (VEGF, Tsukuba Research Lab-WO/2000/034337, University of Texas); IMC-18F1 (VEGFR1, Imclone); IMC-1121 (VEGFR2, Imclone).

C. Construcción de proteínas de unión de DVD-Ig™

Una proteína de unión de inmunoglobulina de dominio variable dual (DVD-Ig™) multiespecífica, multivalente está diseñada que forma que dos

dominios variables de cadena ligera (VL) diferentes de dos anticuerpos base diferentes están enlazados en tandem directamente o mediante un enlazante corto mediante técnicas de ADN recombinantes, seguidas por el dominio constante de cadena ligera. Igualmente, la cadena pesada comprende dos dominios variables de cadena pesada (VH) diferentes enlazados en tandem, seguidos por el dominio constante CH1 y la región Fc.

Los dominios variables pueden ser obtenidos usando técnicas de ADN recombinantes de un anticuerpo base generado por uno cualquiera de los métodos aquí descritos En una realización, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada o ligera murino. En otra realización, el dominio variable es un dominio de CDR injertada o un dominio de cadena pesada o ligera variable humanizada. En una realización, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada o ligera humana.

En una realización, el primer y segundo dominios variables están enalzados directamente entre sí usando técnicas de ADN recombinantes. En otra realización, los dominios variables están enlazados mediante una secuencia enlazante. En una realización, dos dominios variables están enlazados. Tres o más dominios variables pueden también estar enlazados directamente o mediante una secuencia enlazante. Los dominios variables se pueden unir al mismo antígeno o se pueden unir a diferentes antígenos. Las moléculas de DVD-Ig de la invención pueden incluir un dominio variable de inmunoglobulina y un dominio variable diferente a inmunoglobulina tal como un dominio de unión a ligando de un receptor, domino activo de una enzima. Las moléculas de DVD-Ig pueden también comprender dos o más dominios diferentes a Ig.

La secuencia enlazante puede ser un solo amino ácido o una secuencia de polipéptido. En una realización, las sencuencias enlazantes son seleccionadas del grupo que consiste de GGGGSG (SEQ ID NO:887), GGSGG (SEQ ID NO:888), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:889), GGSGGGGSGS (SEQ ID NO:890), GGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:891), GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:892), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:893), ASTKGP (SEQ ID NO:894), ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO:895), TVAAP (SEQ ID NO:896), TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO:897), AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID NO:898), AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO:899), AKTTPKLGG (SEQ ID NO:900),

SAKTTPKLGG (SEQ ID NO:901), SAKTTP (SEQ ID NO:902), RADAAP (SEQ ID NO:903), RADAAPTVS (SEQ ID NO:904), RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO:905), RADAAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:906), SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO:907), ADAAP (SEQ ID NO:908), ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO:909), QPKAAP (SEQ ID NO:910), QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO:911), AKTTPP (SEQ ID NO:912), AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO:913), AKTTAP (SEQ ID NO:914), AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO:915), GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO:916), GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO:917), y GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO:918). La elección de las secuencias enlazantes se basa en el análisis de estructura de cristal de varias moléculas Fab. Existe una unión flexible natural entre el dominio variable y el dominio constante de CH1/CL en la estrcutura molecular de Fab o anticuerpo. Esta unión natural comprende aproximadamente 10-12 residuos de amino ácido, contribuidos por 4-6 residuos del C terminal del dominio V y 4-6 residuos del N terminal del dominio CL/CH1. Las DVD-Igs aquí descritas pueden ser generadas usando 5-6 residuos de amino ácido N terminales, o 11-12 residuos de amino ácido, de CL o CH1 como enlazante en la cadena ligera y cadena pesada de DVD-Ig, respectivamente. Los residuos N terminales de los dominios CL o CH1, particularmente los primeros 5-6 residuos de amino ácido, adoptan una conformación de asa sin estructuras secundarias fuertes, por lo tanto, pueden actual como enlazantes flexibles entre los dos dominios variables. Los residuos N terminales de los dominios CL o CH1 son extensión natural de los dominios variables, porque son parte de las secuencias de Ig, por lo tanto, minimizan en gran medida cualquier inmunogenicidad que surja potencialmente de los enlazantes y las uniones.

Otras secuencias enlazantes pueden incluir cualquier secuencia de cualquier longitud del dominio CL/CH1 pero no todos los residuos del dominio CL/CH1; por ejemplo, los primeros 5-12 residuos de amino ácido de los dominios CL/CH1; los enlazantes de cadena ligera pueden ser de Cκ o Cλ; y los enlazantes de cadena pesada pueden ser derivados de CH1 de cualquiera de los isotipos, incluyendo Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4, Cα1, Cα2, Cδ, Cε, y Cμ. Las secuencias enlazantes pueden también ser derivadas de otras proteínas tales como proteínas del tipo Ig, (p.e., TCR, FcR, KIR); secuencias basadas en G/S; secuencias derivadas de la región bisagra; y otras secuencias naturales de otras proteínas.

En una realización, un dominio constante está enlazado a dos dominios variables enlazados usando técnicas de ADN recombinante. En una realización, la secuencia que comprende los dominios variables de cadena pesada enlazados en tándem, es está enlazada a un dominio constante de cadena pesada y la secuencia que comprende los dominios variables de cadena ligera enlazados en tándem, está enlazada a un dominio constante de cadena ligera. En una realización, los dominios constantes son dominio constante de cadena pesada humana y dominio constante de cadena ligera humana, respectivamente. En una realización, la cadena pesada de DVD está además unida a una región Fc. La región Fc puede ser una región Fc de secuencia nativa, o una región Fc variante. En otra realización, la región Fc es una región Fc humana. En otra realización, la región Fc incluye región Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, o IgD.

En una realización más preferida, dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera son combinados para formar una molécula de DVD-Ig. La descripción detallada de moléculas de DVD-Ig específicas capaces de unirse a antígenos objetivo específicos, tal como IL-17, y los métodos para preparar las mismas se proveen en la sección de Ejemplos siguiente.

D. Producción de proteínas de unión de DVD-Ig

Las proteínas de unión de DVD-Ig de la presente invención se pueden producir mediante cualquiera de un número de técnicas conocidas en el arte incluyendo, por ejemplo, expresión de células hospederas, en donde el (los) vector(es) de expresión que codifican las cadenas pesada de DVD-Ig y ligera de DVD-Ig son transfectados en una célula hospedera mediante técnicas estándar. Las diferentes formas del término "transfección" pretenden abarcar una amplia variedad de técnicas comúnmente usadas para la introducción de ADN exógeno en en una célula hospedera procariótica o eucariótica, p.e., electroporación, precipitación de fosfato de calcio, transfección de DEAE-dextrano y similares. Aunque es posible expresar las proteínas de DVD-Ig de la invención células hospederas procarióticas o eucarióticas, las proteínas de DVD-Ig son expresadas en células eucarióticas, por ejemplo, células hospederas mamíferas, porque tales células eucarióticas (y en particulas

células mamíferas) son más probables que las células procarióticas a ensamblarse y secretar una proteína de DVD-Ig inmunológicamente activa y apropiadamente plegada.

Células hospederas mamíferas ejemplares para expresar los anticuerpos recombinantes de la invención incluyen Ovario de Hámster Chino (células CHO) (incluyendo células dhfr-CHO, descritas en Urlaub y Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 4216-4220, usadas con un marcador seleccionable DHFR, p.e., descritas en R.J. Kaufman y P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.*, 159: 601-621), células de mieloma NS0, células COS, SP2 y células PER.C6. Cuando los vectores de expresión recombinante que codifican a las proteínas de DVD-Ig son introducidos en las células hospederas mamíferas, las proteínas de DVD-Ig se producen cultivando las células hospederas por un período de tiempo suficiente para permitir la expresión de las proteínas de DVD-Ig en las células hospederas o la secreción de las proteínas de DVD en el medio de cultivo en el cual las células hospederas son cultivadas. Las proteínas de DVD-Ig pueden ser recuperadas del medio de cultivo usando métodos de purificación de proteína estándar.

En un sistema ejemplar para la expresión recombinante de las proteínas de DVD-Ig de la invención, un vector de expresión recombinante que codifica tanto la cadena pesada de DVD-Ig como la cadena ligera de DVD-Ig es introducido en células dhfr-CHO mediante transfección mediada por fosfato de calcio. Dentro del vector de expresión recombinante, los genes de cadena pesada y ligera de DVD-Ig están cada uno operativamente enlazados a elementos reguladores de potenciador de CMV/promotor de AdMLP para dirigir altos niveles de transcripción de los genes. El vector de expresión recombinante también porta un gen DHFR, que permite la selección de células CHO que han sido transfectadas con el vector usando selección/amplificación con metotrexato. Las células hospederas transformantes seleccionadas son cultivadas para permitir la expresión de las cadenas pesada y ligera de DVD-Ig y la proteína de DVD-Ig intacta es recuperada del medio de cultivo. Se usan técnicas de biología molecular estándar para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células hospederas, seleccionar transformantes, cultivar las células hospederas y recuperar la proteína de DVD-Ig del medio de cultivo. Aún además la invención provee un método para sintetizar una proteína de DVD de la invención cultivando una célula hospedera de la

invención en un medio de cultivo adecuado hasta que se sintetiza una proteína de DVD-Ig de la invención. El método puede comprender además aislar la proteína de DVD del medio de cultivo.

Una característica importante de la DVD-Ig es que puede ser producida y purificada de una forma similar a un anticuerpo convencional. La producción de DVD-Ig resulta en un solo producto importante, homogéneo con actividad específica dual, sin ninguna modificación de secuencia de la región constante o modificaciones químicas de ninguna clase. Otros métodos descritos previamente para generar proteínas de unión "bi-específicas", "multi-específicas", y "multi-específicas multivalentes" de longitud total no conducen a un solo producto primario sino que conducen a la producción intracelular o secretada de una mezcla de proteínas de unión inactivas ensambladas, mono-específicas, multi-específicas, multivalentes, de longitud total, y proteínas de unión multivalentes de longitud total con combinación de diferentes sitios de unión. Como un ejemplo, con base en el diseño descrito por Miller y Presta (Oublicación PCT No. WO 2001/077342(A1), hay 16 posibles combinaciones de cadenas pesada y ligera. En consecuencia, solamente 6.25% de la proteína es probable que sea la forma activa deseada, y no como un solo producto importante o solo producto primario comparado con las otras 15 posibles combinaciones. La separación de las formas totalmente activas deseadas de la proteína de las formas inactivas o parcialmente activas usando técnicas de cromatografía estándar, típicamente usadas en la fabricación a gran escala, aún está por demostrarse.

De manera sorprendente, el diseño de las "proteínas de unión de longitud total multivalentes específicas duales" de la presente invención conduce a una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual que se ensambla principalmente a las "proteínas de unión de longitud total multivalentes específicas duales" deseadas.

Al menos 50%, al menos 75%, y al menos 90% de las moléculas de DVD-Igensambladas, expresadas son la proteína tetravalente específica dual deseada. Este aspecto de la invención potencia particularmente la utilidad comercial de la invención. Por lo tanto, la presente invención incluye un método para expresar una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual en una sola célula que conduce a un solo

producto primario de una "proteína de unión de longitud total tetravalente específica dual".

La presente invención provee métodos para expresar una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual en una sola célula que conduce a un "producto primario" de una "proteína de unión de longitud total tetravalente específica dual", en donde el "producto primario" es más del 50% de toda la proteína ensamblada, que comprende una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual.

La presente invención provee métodos para expresar una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual en una sola célula que conduce a un solo "producto primario" de una "proteína de unión de longitud total tetravalente específica dual", en donde el "producto primario" es más del 75% de toda la proteína ensamblada, que comprende una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual.

La presente invención provee métodos para expresar una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual en una sola célula que conduce a un solo "producto primario" de una "proteína de unión de longitud total tetravalente específica dual", en donde el "producto primario" es más del 90% de toda la proteína ensamblada, que comprende una cadena ligera de dominio variable dual y una cadena pesada de dominio variable dual.

6. Producción de proteínas de unión a IL-17 y Líneas Celulares que Producen la proteína de unión

Preferiblemente, las proteínas de unión a IL-17, incluyento anticuerpos anti-IL-17, de la presente invención muestran una alta capacidad de reducir o neutralizar la actividad de IL-17, p.e., evaluada mediante cualquiera de varios ensayos in vitro e in vivo conocidos en la técnica. Preferiblemente, las proteínas de unión a IL-17 de la presente invención, también muestran una alta capacidad para reducir o neutralizar la actividad de IL-17.

En realizaciones preferidas, una proteína de unión, o porción de unión a antígeno de la misma, se une a IL-17 humana, en donde la proteína de unión, o porción de unión a antígeno de la misma, se disocia de la IL-17 humana con una constante de velocidad k_{off} de aproximadamente $0.1s^{-1}$ o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, o que inhibe la actividad de IL-17A humana y/o IL-17F humana con un IC_{50} de aproximadamente $1 \times 10^{-6}M$ o menos. Alternativamente, la proteína de unión, o una porción de unión a antígeno de la misma, se puede disociar de la IL-17 humana con una constante de velocidad k_{off} de aproximadamente $1 \times 10^{-2}s^{-1}$ o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, o puede inhibir la actividad de IL-17A humana y/o IL-17F humana con un IC_{50} de aproximadamente $1 \times 10^{-7}M$ o menos. Alternativamente, la proteína de unión, o una porción de unión a antígeno de la misma, se puede disociar de la IL-17 humana con una constante de velocidad k_{off} de aproximadamente $1 \times 10^{-3}s^{-1}$ o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, o puede inhibir la actividad de IL-17A humana y/o IL-17F humana con un IC_{50} de aproximadamente $1 \times 10^{-8}M$ o menos. Alternativamente, la proteína de unión, o una porción de unión a antígeno de la misma, se puede disociar de la IL-17 humana con una constante de velocidad k_{off} de aproximadamente $1 \times 10^{-4}s^{-1}$ o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, o puede inhibir la actividad de IL-17A humana y/o IL-17F humana con un IC_{50} de aproximadamente $1 \times 10^{-9}M$ o menos. Alternativamente, la proteína de unión, o una porción de unión a antígeno de la misma, se puede disociar de la IL-17 humana con una constante de velocidad k_{off} de aproximadamente $1 \times 10^{-5}s^{-1}$ o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, o puede inhibir la actividad de IL-17A humana y/o IL-17F humana con un IC_{50} de aproximadamente $1 \times 10^{-10}M$ o menos. Alternativamente, la proteína de unión, o una porción de unión a antígeno de la misma, se puede disociar de la IL-17 humana con una constante de velocidad k_{off} de aproximadamente $1 \times 10^{-5}s^{-1}$ o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, o puede inhibir la actividad de IL-17A humana y/o IL-17F humana con un IC_{50} de aproximadamente $1 \times 10^{-11}M$ o menos.

En ciertas realizaciones, la proteína de unión comprende una región constante de cadena pesada, tal como una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD. Preferiblemente, la región constant de cadena pesada es una región constante de cadena pesada de IgG1 o una región

constante de cadena pesada de IgG4. Adicionalmente, el anticuerpo puede comprender una región constante de cadena ligera, ya sea una región constante de cadena ligera kappa o una región constante de cadena ligera lambda. Preferiblemente, el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera kappa. Alternativamente, la porción de anticuerpo puede ser, por ejemplo, un fragmento Fab o un fragmento Fv de cadena sencilla.

Los reemplazos de residuos de amino ácido en la porción Fc ára alterar la función efectora del anticuerpo son conocidos en la técnica (Winter et al., US Patent Nos. 5,648,260 y 5624821). La porción Fc de un anticuerpo media varias funciones efectoras importantes, p.e., inducción de citoquina, ADCC, fagocitosis, citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y vida media/velocidad de depuración de anticuerpo y complejos antígeno-anticuerpo. En algunos casos estas funciones efectoras son deseables para el anticuerpo terapéutico pero en otros casos podrían ser innecesarias o incluso nocivas, dependiendo de los objetivos terapéuticos. Ciertos isotipos IgG humanos, particularmente IgG1 e IgG3, median ADCC y CDC por medio de la unión a FcγRs y complemento C1q, respectivamente. Los receptores Fc neonatales (FcRn) son los componentes críticos que determinan la vida media circulante de los anticuerpos. En aún otra realización, al menos un residuo de amino ácido es reemplazado en la región constante del anticuerpo, por ejemplo, la región Fc del anticuerpo, de forma que las funciones efectoras del anticuerpo son alteradas.

Una realización provee una proteína de unión marcada en donde un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención es derivada o está unida a otra molécula funcional (p.e., otro péptido o proteína). Por ejemplo, una proteína de unión marcada de la invención puede ser derivada uniendo funcionalmente un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención (mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra forma) a una o más entidades moleculares diferentes, tal como otro anticuerpo (p.e., un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico, y/o una proteína o péptido que puede mediar la asociación de la proteína de unión con otra molécula (tal como una región de núcleo de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

Agentes detectables útiles con los cuales se puede derivar una proteína de unión, tal como un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención incluyen compuestos fluorescentes. Agentes detectables fluorescentes ejemplares incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, 5-dimetilamina-1-naftalensulfonil cloruro, ficoeritrina y similares. Un anticuerpo también puede ser derivado con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidada de rábano picante, glucosa oxidasa y similares. Cuando un anticuerpo es derivado con una enzima detectable, este es detectada agregando reactivos adicionales que la enzima usa para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando el agente detectable peroxidasa de rábano picante está presente, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobencidina conduce a un producto de reacción coloreado, que es detectable. Un anticuerpo puede también ser derivado con biotina, y detectado mediante medición indirecta de unión a avidina o estreptavidina.

Otra realización de la invención provee una proteína de unión cristalizada. Preferiblemente, la invención se relaciona con cristales de anticuerpos anti-IL-17 enteros y fragmentos de los mismos aquí revelados, y formulaciones y composiciones que comprenden tales cristales. En una realización, la proteína de unión cristalizada tiene una vida media in vivo mayor que la contraparte soluble de la proteína de unión. En otra realización, la proteína de unión retiene la actividad biológica después de la cristalización.

La proteína de unión cristalizada de la invención puede se producida de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y revelados en la Publicación PCT No. WO 02072636, aquí incorporada mediante referencia.

Otra realización de la invención provee una proteína de unión glicosilada en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo comprende uno o más residuos de carbohidrato. La producción de proteína in vivo naciente puede someterse a procesamiento adicional, conocido como modificación post-translacional. En particular, se pueden agregar enzimáticamente residuos de azúcar (glicosilo), un proceso conocido como glicosilación. Las proteínas resultantes que portan cadenas laterales de oligosacárido enlazadas covalentemente son conocidas como proteínas glicosiladas o glicoproteínas.

Los anticuerpos que se encuentran naturalmente son glicoproteínas con uno o más residuos de carbohidrato en el dominio Fc, así como en el dominio variable. Los residuos de carbohidrato en el dominio Fc tienen efecto importante en la función efectora del dominio Fc, con efecto mínimo en la unión a antígeno o vida media del anticuerpo (R. Jefferis, *Biotechnol.Prog.*, 21: 11-16 (2005)). En contraste, la glicosilación del dominio variable puede tener un efecto en la actividad de unión a antígeno del anticuerpo. La glicosilación en el dominio variable puede tener un efecto negativo en la afinidad de unión del anticuerpo, debido probablemente a la hidrancia estérica (Co, M.S., et al., *Mol. Immunol.*, 30: 1361- 1367 (1993)), o producir afinidad aumentada para el antígeno (Wallick, S.C., et al., *Exp. Med.*, 168:1099-1109 (1988); Wright, A., et al., *EMBO J.*, 10: 2717-2723 (1991)).

Un aspecto de la presente invención está dirigido a generar mutantes de sitio de glicosilación en los cuales el sitio de glicosilación enlazado a O o N de la proteína de unión ha sido mutado. Un experto en la técnica puede generar tales mutantes usando tecnologías estándar bien conocidas. Los mutantes de sitio de glicosilación que retienen la actividad biológica, pero tienen actividad de unión aumentada o disminuida son otro objeto de la presente invención.

En aún otra realización, la glisosilación del anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de la invención es modificada. Por ejemplo, se puede hacer un anticuerpo aglicosilado (p.e., el anticuerpo carece de glicosilación). La glicosilación puede ser alterada para, por ejemplo, aumentar la afinidad del anticuerpo para el antígeno. Tales modificaciones de carbohidrato pueden ser realizadas, por ejemplo, alterando uno o más sitios de glicosilación dentro de la secuencia del anticuerpo. Por ejemplo, se pueden hacer una o más sustituciones de amino ácido que producen la eliminación de uno o más sitios de glicosilación de región variable para de esta forma eliminar la glicosilacion en ese sitio. Tal aglicosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo para el antígeno. Tal enfoque se describe en mayor detalle en la Publicación PCT WO 2003/016466A2, y Patentes US Nos. 5,714,350 y 6,350,861.

Adicionalmente o alternativamente, una proteína de unión modificada de la invención se puede hacer para que tenga un tipo de glicosilación alterada, tal como un anticuerpo hipofucosilado que tiene cantidades reducidas de residuos fucosilo (ver Kanda, Yutaka et al., Journal de Biotechnology (2007), 130(3),

300-310.) o un anticuerpo que tiene estructuras de GlcNAc bisecantes aumentadas. Se ha demostrado que tales patrones de glicosilación alterados aumentan la habilidad ADCC de los anticuerpos. Tales modificaciones de carbohidrato pueden ser realizadas, por ejemplo, expresando el anticuerpo en una célula hospedera con maquinaria de glicosilación alterada. Las células con maquinaria de glicosilación alterada han sido descritas en la técnica y se pueden usar como células hospederas en las cuales expresar anticuerpos recombinantes de la invención para de esta forma producir un anticuerpo con glicosilación alterada. Ver, por ejemplo, Shields, R. L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740; Umana et al., "Engineered glycoforms of an antineuroblastoma IgG1 with optimized anticuerpo-dependent cellular cytotoxic activity," *Nat. Biotech.*, 17: 176-180 (1999), así como, Patente Europea No: EP 1,176,195; Publicaciones PCT Nos. WO 03/035835 y WO 99/54342.

La glicosilación de proteína depende de la secuencia de amino ácido de la proteína de interés, así como de la célula hospedera sobre la cual se expresa la proteína. Diferentes organismos pueden producir diferentes enzimas de glicosilación (p.e., glicosiltransferasas y glicosidasas), y tienen diferentes sustratos (azúcares de nucleótido) disponibles. Debido a tales factores, el patrón de glicosilación de proteína, y la composición de los residuos de glicosilo, puede diferir dependiendo del sistema hospedero en el cual se expresa la proteína particular. Los residuos de glicosilo útiles en la invención pueden incluir, pero no se limitan a, glucosa, galactosa, manosa, fucosa, n-acetilglucosamina y ácido siálico. Preferiblemente, la proteína de unión glicosilada comprende residuos de glicosilo de forma que el patrón de glicosilación es humano.

Es conocido por los expertos en la técnica que cambiar la glicosilación de la proteína puede producir características de proteína diferentes. Por ejemplo, la eficacia de una proteína terapéutica producida en un hospedero microorganismo, tal como levadura, y glicosilada utilizando la ruta endógena de levadura puede ser reducida comparada con la de la misma proteína expresada en una célula mamífera, tal como una línea celular CHO. Tales glicoproteínas pueden también ser inmunogénicas en humanos y mostrar vida media *in vivo* reducida después de la administración. Receptores específicos en humanos y otros animales pueden reconocer residuos de glicosilo específicos y promover la rápida depuración de la proteína en la corriente

sanguínea. Otros efectos adversos pueden incluir cambios del plegamiento de proteína, solubilidad, susceptibilidad a proteasas, tráfico, transporte, compartimentalización, secreción, reconocimiento por otras proteínas o factores, antigenicidad, o alergenicidad. En consecuencia, un experto médico puede elegir una proteína terapéutica con una composición y patrón de glicosilación específicos, por ejemplo composición de glicosilación y patrón idéntico, o al menos similar, al producido en células humanas o en las células específicas de especie del animal sujeto previsto.

La expresión de proteínas glicosiladas diferentes de la de una célula hospedera puede lograrse modificando genéticamente la célula hospedera para expresar enzimas de glicosilación heterólogas. Usando técnicas conocidas en el arte, un experto médico puede generar anticuerpos o porción de unión a antígeno de los mismos, que muestran glicosilación de proteína humana. Por ejemplo, las cepas de levadura han sido modificadas genéticamente para expresar enzimas de glicosilación que no se encuentran naturalmente de forma que las proteínas glicosiladas (glicoproteínas) producidas en estas cepas de levadura exhiben glicosilación de proteína idéntica a la de las células animales, especialmente células humanas (Publicaciones de solicitud de patente US Nos. 20040018590 y 20020137134).

Además de las proteínas de unión, la presente invención también está dirigida a anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) específicos para tales proteínas de unión de la invención. Un anticuerpo anti-Id es un anticuerpo que reconoce determinantes únicos generalmente asociados con la región de unión a antígeno de otro anticuerpo. El anti-Id puede ser preparado inmunizando un animal con la proteína de unión o una región que contiene CDR del mismo. El animal inmunizado reconocerá, y responderá a los determinantes idiotípicos del anticuerpo inmunizante y producirá un anticuerpo anti-Id. Será obvio que puede ser más fácil generar anticuerpos anti-idiotípicos a los dos o más anticuerpos base incorporados en una molécula de DVD-Ig; y confirmar los estudios de unión mediante métodos bien reconocidos en la técnica (p.e., BIAcore, ELISA) para verificar que los anticuerpos anti-idiotípicos específicos para el idiotipo de cada uno de los anticuerpos base también reconoce el idiotipo (p.e., sitio de unión a antígeno) en el contexto de la DVD-Ig. Los anticuerpos anti-idiotípicos específicos para cada uno de los dos o más sitios de unión a antígeno de una DVD-Ig proveen reactivos ideales para medir las

concentraciones DVD-Ig de una DVD-Ig humana en suero de pacientes. Por ejemplo, los os ensayos de concentración de DVD-Ig pueden ser establecidos usando un "formato de ELISA de ensayo en emparedado" con un anticuerpo para unas primeras regiones de unión a antígeno recubiertas sobre la fase sólida (p.e., chip de BIAcore, placa de ELISA, etc.), enjuagadas con amortiguador de enjuague, incubación con la muestra en suero, otro paso de enjuague y finalmente incubación con otro anticuerpo anti-idiotípico al otro sitio de unión a antígeno, a su vez marcado con una enzima para cuantificación de la reacción de unión. En una realización, para una DVD-Ig con más de dos sitios de unión diferentes, los anticuerpos anti-idiotípicos a los dos sitios de unión extremos (el más lejano y próximo de la región constante) no solo ayudará a determinar la concentración de DVD-Ig en suero humano sino que también documentará la integridad de la molécula *in vivo*. Cada anticuerpo anti-Id puede también usarse como un "inmunógeno" para inducir una respuesta inmune en aún otro animal, produciendo un anticuarpo llamado anti-anti-Id.

Además, el experto en la técnia apreciará que una proteína de interés puede ser expresada usando una librería de células hospederas diseñadas genéticamente para expresar varias enzimas de glicosilación, de forma que las células hospederas miembro de la librería producen la proteína de interés con patrones de glicosilación variantes. Un experto médico puede entonces seleccionar y aislar la proteína de interés con patrones de glicosilación novedosos particulares. Preferiblemente, la proteína que tiene un patrón de glicosilación novedoso particularmente seleccionado inhibe propiedades biológicas mejoradas o alteradas.

7. Usos de las Proteínas de Unión a IL-17

Dada su habilidad para unirse a IL-17 humana, las proteínas de unión a IL-17, o porciones de unión a antígeno de las mismas, de la invención se pueden usar para detectar IL-17A y/o IL-17F humana (p.e., en una muestra biológica, tal como suero o plasma), usando un inmunoensayo convencional, tal como ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzima (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA) o inmunohistoquímica de tejido. La invención provee un método para detectar IL-17A y/o IL-17F humana en una muestra biológica que comprende contactar una muestra biológica con una proteína de unión, o

porción de unión a antígeno, de la invención y detectar ya sea la proteína de unión (o porción de unión a antígeno) unida a IL-17A y/o IL-17F humana o proteína de unión no unida (o porción de unión), para de esta forma detectar la IL-17A y/o IL-17F humana en la muestra biológica. La proteína de unión es marcada directamente o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Sustancias detectables adecuadas incluyen varias enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminescentes y materiales radioactivos. Ejemplos de enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, β-galactosidasa, o aceiylcolinesterasa; ejemplos de complejos de grupo protético adecuados incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, dansil cloruro o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminescente incluye luminol; y ejemplos de material radioactivo adecuado incluye ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, o ^{153}Sm.

Alternativo al marcado de la proteína de unión, la IL-17 humana puede ser ensayada en fluidos biológicos mediante un inmunoensayo de competencia utilizando estándares de rhIL-17 marcados con una sustancia detectable y una proteína de unión a IL-17 humana no marcada. En este ensayo, la muestra biológica, los estándares de rhIL-17 marcada, y la proteína de unión a IL-17 humana son combinados y se determina la cantidad de estándar de rhIL-17 marcado unido al anticuerpo no marcado. La cantidad de IL-17 humana en la muestra biológica es inversamente proporcional a la cantidad de estándar de rhIL-17 marcado unido a la proteína de unión a IL-17. Igualmente, la IL-17 humana también se puede ensayar en fluidos biológicos mediante un inmunoensayo de competencia que utiliza estándares de rhIL-17 marcados con una sustancia detectable y una proteína de unión a IL-17 humana no marcada.

Las proteínas de unión y porciones de unión a IL-17 de la invención son capaces preferiblemente de neutralizar la actividad de IL-17A humana y/o IL-17F humana tanto *in vitro* como *in vivo*. En consecuencia, tales proteínas de unión y porciones de unión a IL-17 de las mismas, de la invención se pueden usar para inhibir la actividad de hIL-17A y/o hIL-17F, p.e., en un cultivo celular que contiene hIL-17A y/o hIL-17F, en sujetos humanos, o en otros sujetos mamíferos que tienen IL-17A y/o IL-17F con los cuales un anticuerpo de la

invención reacciona cruzadamente. En una realización, la invención provee un método para inhibir la actividad de hIL-17A y/o hIL-17F, que comprende contactar hIL-17A y/o hIL-17F con una proteína de unión a IL-17 o porción de unión de la misma, de la invención de forma que se inhibe la actividad de hIL-17A y/o hIL-17F. Por ejemplo, en un cultivo celular que contiene o se sospecha que contiene hIL-17A y/o hIL-17F, se puede agregar una proteína de unión a IL-17 o porción de unión de la misma, de la invención al medio de cultivo para inhibir la actividad de hIL-17A y/o h IL-17F en el cultivo.

En otra realización, la invención provee un método para reducir la actividad de hIL-17A y/o hIL-17F en un sujeto, de forma ventajosa de un sujeto que sufre de una enfermedad o trastorno en el cual la actividad de IL-17A o IL-17F es perjudicial. La invención provee métodos para reducir la actividad IL-17A y/o IL-17F en un sujeto que sufre de dicha enfermedad o trastorno, cuyo método comprende administrar al sujeto un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención de forma que se reduce la actividad de IL-17A y/o IL-17F en el sujeto. Preferiblemente, la IL-17A es IL-17A humana, la IL-17F es IL-17F humana, y el sujeto es un sujeto humano. Alternativamente, el sujeto puede ser un memífero que expresa una IL-17A y/o IL-17F a la cual un anticuerpo de la invención es capaz de unirse. Asún adicionalmente, el sujeto puede ser un mamífero en el cual se ha introducido IL-17A y/o IL-17F (p.e., mediante la administración de IL-17A y/o IL-17F o mediante expresión de un transgen de IL-17A y/o IL-17F). Una proteína de unión a IL-17 de la invención puede ser administrada al sujeto humano para propósitos terapéuticos. Más aún, una proteína de unión de la invención puede ser administrada a un mamífero no humano expresando una IL-17A y/o IL-17F con la cual el anticuerpo es capaz de unirse para propósitos veterinarios o como un modelo animal de enfermedad humana. Con respecto a la última, tales modelos animales pueden ser útiles para evaluar la eficacia terapéutica de los anticuerpos de la invención (p.e., evaluación de dosis y cursos de tiempo de administración).

Como se usa aquí, el término "un trastorno en el cual la actividad de IL-17A y/o IL-17F es perjudicial" pretende incluir enfermedades o otros trastornos en los cuales la presencia de IL-17A y/o IL-17F en un sujeto que sufre del trastorno, ha mostrado ser o se sospecha que es responsable de la patofisiología del trastorno o un factor que contribuye a un empeoramiento del trastorno. En consecuencia, un trastorno en el cual la actividad de IL-17A y/o

IL-17F es perjudicial es un trastorno en el cual se espera que la reducción de la actividad de IL-17A y/o IL-17F alivie los síntomas y/o progresión del trastorno. Tales trastornos pueden ser evidenciados, por ejemplo, mediante un aumento en la concentración de IL-17A y/o IL-17F en un fluido biológico de un sujeto que sufre del trastorno (p.e., un aumento de la concentración de IL-17A y/o IL-17F en suero, plasma, fluido sinovial, etc., del sujeto), que puede ser detectado, por ejemplo, usando un anticuerpo anti-IL-17 como se describió anteriormente. Ejemplos no limitantes de trastornos que pueden ser tratados con los anticuerpos de la invención incluyen aquellos trastornos discutidos en la sección siguiente relacionada con composiciones farmacéuticas de los anticuerpos de la invención.

Las DVD-Igs de la invención se puede unir a antígenos de IL-17 (p.e., hIL-17 o hIL-17F) solos o múltiples (p.e., hIL-17 y otro antígeno diferente de IL-17). Así, una DVD-Ig puede bloquear o reducir la actividad de huIL-17 y la actividad de otro antígeno objetivo. Tal otro antígeno objetivo puede incluir objetivos solubles (p.e., TNF) y objetivos de receptores de superficie celular (p.e., VEGFR, EGFR).

Tales otros antígenos incluyen, pero no se limitan a, los objetivos listados en las bases de datos disponibles públicamente, cuyas bases de datos incluyen aquellas disponibles en la web mundial e incorporadas aquí mediante referencia. Estas bases de datos incluyen las siguientes listas:

Objetivos terapéuticos (http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/cjttd/ttd.asp);
Citoquinas y receptores de citoquina (http://www.cytokinewebfacts.com/, http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi, and http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/indexR.html);
Quimioquinas (http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/CK/Chemokine.html);
Receptores de Quimioquina y GPCRs (http://csp.medic.kumamoto-u.ac.jp/CSP/Receptor.html, http://www.gpcr.org/7tm/);
Receptores Olfatorios (http://senselab.med.yale.edu/senselab/ORDB/default.asp);
Receptores (http://www.iuphar-db.org/iuphar-rd/list/index.htm);
Objetivos de cáncer (http://cged.hgc.jp/cgi-bin/input.cgi);

Proteínas secretadas como objetivos de anticuerpo potenciales (http://spd.cbi.pku.edu.cn/);
Protepina quinasas (http://spd.cbi.pku.edu.cn/), y

Marcadores de CD Humana

(http://content.labvelocity.com/tools/6/1226/CD_table_final_locked.pdf) y (Zola H, 2005 CD molecules 2005: human cell differentiation molecules Blood, 106:3123-6).

Las DVD-Igs son útiles como agentes terapéuticos para bloquear simultáneamente dos o más objetivos diferentes, p.e., hIL-17 (y/o hIL-17F) y uno o ás antígenos objetivo diferentes de IL-17 parapotenciar la eficacia/seguridad y/o aumentar el cubrimiento al paciente. Tales objetivos pueden incluir objetivos solubles (TNF) y objetivos de receptor de superficie celular (VEGFR y EGFR).

Adicionalmente, las DVD-Igs de la invención se pueden emplear para liberación específica al tejido (dirigirse a un marcador de tejido y un mediador de enfermedad para PK local potenciada y así, mayor eficacia y/o menor toxicidad), incluyendo liberación intracelular (marcando un receptor de internalización y una molécula intracelular), liberación dentro del cerebro (marcando receptor de transferrina y un mediador de enfermedad del SNC para cruzar la barrera cereblan sanguínea). Las DVD-Ig también pueden servir como una proteína portadora para liberar un antígeno a una ubicación específica mediante la unión a un epítopo no neutralizante de ese antígeno y también aumentar la vida media del antígeno. Adiconalmente, la DVD-Ig puede ser diseñada para ser físicamente enlazada a dispositivos médiso implantados en los pacientes o para dirigirse a estos dispositivos médicos (ver Burke, Sandra E.; Kuntz, Richard E.; Schwartz, Lewis B., Zotarolimus eluting stents. Advanced Drug Delivery Reviews (2006), 58(3), 437-446; Surface coatings for biological activation y functionalization de medical devices, Hildebrand, H. F.; Blanchemain, N.; Mayer, G.; Chai, F.; Lefebvre, M.; Boschin, F., Surface y Coatings Technology (2006), 200(22-23), 6318-6324; Wu et al., "Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis," *Biomaterials*, 27: 2450-2467 (2006); Marques et al., "Mediation of the Cytokine Network in the Implantation of Orthopedic Devices," Chapter 21, En *Biodegradable Systems in Tissue Engineering y Regenerative Medicine*, (Reis

et al., eds.) (CRC Press LLC, Boca Raton, 2005) pp. 377-397. Brevemente, la dirección de los tipos de células apropiados al sitio del implante médico puede promover la curación y restauración de la función normal del tejido. Alternativamente, también se provee la inhibición de los mediadores (incluyendo, pero sin limitarse a citoquinas), liberados durante la implantación del dispositivo por una DVD-Ig acoplada a o que se dirige a un dispositivo. Por ejemplo, se han usado stents por años en cardiología de intervención para limpiar arterias bloqueadas y mejorar el flujo de sangre al músculo cardíaco. Sin embargo, se ha conocido que los stents de metal desnudo tradicionales causan restenosis ((re-angostamiento de la arteria en el área tratada) en algunos pacientes, y puede conducir a coágulos de sangre. Recientemente se ha descrito un stent recubierto de anticuerpo anti-CD34 que reduce la restenosis y evita que ocurran coágulos de sangre al capturar las células progenitoras endoteliales (EPC) que circulan en la sangre. Las células endoteliales son células que recubren los vasos sanguíneos, permitiendo que la sangre fluya suavemente. Las EPCs se adhieren a la superficie dura del stent formando una capa lisa que no solo promueve la curación sino que evita la restenosis y los coágulos de sangre, complicaciones asociadas previamente con el uso de stents (Aoji et al. 2005 J Am Coll Cardiol. 45(10):1574-9). Además de mejorar los resultados para pacientes que requieren stents, también hay implicaciones para pacientes que requieren cirugía de bypass cardiovascular. Por ejemplo, un conducto vascular prostético (arteria artificial) recubierto con anticuerpos anti-EPC eliminaría la necesidad de usar arterias de piernas o brazos de pacientes para los injertos de cirugía de bypass. Esto reduciría los tiempos de cirugía y anestesia, que a su vez reducen las muertes por cirugía coronaria. Las DVD-Ig están diseñadas de forma que se unen a un marcador de superficie celular (tal como CD34) así como a una proteína (o un epítopo de cualquier clase, incluyendo pero sin limitarse a proteínas, lípidos y polisacáridos) que han sido recubiertos en el dispositivo implantado para facilitar el reclutamiento celular. Tales enfoques también pueden ser aplicados a otros implantes médicos en general. Alternativamente, las DVD-Igs pueden ser recubiertas en dispositivos médicos y a la implantación y liberación de todos los DVDs del dispositivo (o cualquier otra necesidad que pueda requerir de DVD-Ig fresca adicional, incluyendo envejecimiento y desnaturalización de la DVD-Ig ya cargada) el dispositivo podría ser recargado mediante administración sistémica de DVD-Ig fresca al paciente, en donde la DVD-Ig está diseñada para unirse a un objetivo de interés (una citoquina, un marcador

de superficie celular (tal como CD34) etc.) con un conjunto de sitios de unión y a un objetivo recubierto en el dispositivo (incluyendo una proteína, un epítopo de cualquier clase, incluyendo, pero sin limitarse a lípidos, polisacáridos y polímeros) con el otro. Esta tecnología tiene la ventaja de extender la utilidad de los implantes recubiertos.

A. Uso de DVD-Igs en varias enfermedades

Las moléculas de DVD-Ig de la invención también son útiles como moléculas terapeúticas para tratar varias enfermedades. Tales moléculas de DVD se pueden unir a uno o más objetivos involucrados en una enfermedad específica. Ejemplos de tales objetivos en varias enfermedades se describen a continuación.

Respuesta Autoinmune e Inflamatoria Humana

En un aspecto, una proteína de unión de DVD-Ig de la invención es capaz de unirse a IL-17A A y uno o más antígenos que han sido implicados en respuestas autoinmunes e inflamatorias generales, incluyendo C5, CCL1 (I-309), CCL11 (eotaxina), CCL13 (mcp-4), CCL15 (MIP-1d), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MPIF-1), CCL24 (MPIF-2 / eotaxina-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC / IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78 / LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8, CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL22, IL5, IL8, IL9, LTA, LTB, MIF, SCYE1 (citoquina activadora de monocito endotelial), SPP1, TNF, TNFSF5, IFNA2, IL10RA, IL10RB, IL13, IL13RA1, IL5RA, IL9, IL9R, ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP, FADD, IRAK1, IRAK2, MYD88, NCK2, TNFAIP3, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, CD28, CD3E, CD3G, CD3Z, CD69, CD80, CD86, CNR1, CTLA4, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, FCGR3A, GPR44, HAVCR2, OPRD1, P2RX7, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8,

TLR9, TLR10, BLR1, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CL1, CX3CR1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCR4, GPR2, SCYE1, SDF2, XCL1, XCL2, XCR1, AMH, AMHR2, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, C19orf10 (IL27w), CER1, CSF1, CSF2, CSF3, DKFZp451J0118, FGF2, GFI1, IFNA1, IFNB1, IFNG, IGF1, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL2, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL4, IL4R, IL5, IL5RA, IL6, IL6R, IL6ST, IL7, IL8, IL8RA, IL8RB, IL9, IL9R, IL10, IL10RA, IL10RB, IL11, IL11RA, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL13RA1, IL13RA2, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17R, IL18, IL18R1, IL19, IL20, KITLG, LEP, LTA, LTB, LTB4R, LTB4R2, LTBR, MIF, NPPB, PDGFB, TBX21, TDGF1, TGFA, TGFB1, TGFB1I1, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TH1L, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF11A, TNFRSF21, TNFSF4, TNFSF5, TNFSF6, TNFSF11, VEGF, ZFPM2, y RNF110 (ZNF144).

Asma

El asma alérgica está caracterizada por la presencia de eosinofilia, metaplasia de célula calciforme, alteraciones de célula epitelial, hiperreactividad de vías aéreas (AHR), y expresión de citoquina Th2 y Th1, así como niveles de IgE en suero elevados. Es ampliamente aceptado que la inflamación de las vías aéreas es el factor clave que subyace en la patogénesis del asma, que involucra una interacción compleja de células inflamatorias tales como células T, células B, eosinófilos, mastocitos y macrófagos, y de sus mediadores secretados incluyendo citoquinas y quimioquinas. Los corticosteroides son el tratamiento anti-inflamatorio más importante para el asma actualmente, sin embargo, su mecanismo de acción no es específico y existen preocupaciones de seguridad, especialmente en la población de pacientes jóvenes. Se justifica el desarrollo de terapias más específicas y dirigidas.

Modelos animales tales como modelo de ratón de asma inducida por OVA, en donde se puede evaluar la inflamación y la AHR, son conocidos en la técnica y se pueden usar para determinar la habilidad de varias moléculas de DVD-Ig para tratar el asma. Los modelos animales para estudiar el asma

están revelados en Coffman, et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1875-1879; Lloyd, et al., Advances in Immunology (2001), 77, 263-295; Boyce et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1869-1873; y Snibson, et al., Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (2005), 35(2), 146-52. Además de las evaluaciones de seguridad de rutina de estos pares objetivos, se pueden justificar pruebas específicas para el grado de inmunosupresión y pueden ser de ayuda para seleccionar el mejor par de objetivos (ver Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Hart et al., Journal de Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257).

Un aspecto de la invención se relaciona con moléculas de DVD-Ig capaces de unirse a IL-17 (y/o IL-17F) y uno o más, por ejemplo dos, objetivos seleccionados del grupo que consiste de de IL-4, IL-5, IL-8, IL-9, IL-13, IL-18, IL-5R(α), TNFSF4, IL-4R(α), interferon α, eotaxina, TSLP, PAR-2, PGD2, y IgE. Una realización incluye una DVD-IG anti-IL-17/IL-13 espécifica dual como un agente terapéutico benéfico para el tratamiento del asma.

Artritis reumatoide (RA)

La artritis reumatoide (RA), una enfermedad sistémica, está caracterizada por una reacción inflamatoria crónica en el sinovio de las articulaciones y está asociada con degeneración de cartílago y erosión del hueso yuxtaarticular. Muchas citoquinas pro-inflamatorias incluyendo TNF, quimioquinas, y factores de crecimiento están expresados en las articulaciones enfermas. La administración sistémica de anticuerpo anti-TNF o proteína de fusión sTNFR a modelos de ratón de RA mostró ser anti-inflamatoria y protectora de articulaciones. Varias citoquinas, incluida la IL-17 han sido implicadas en la RA. Las investigaciones clínicas en las cuales se bloqueó la actividad de TNF en pacientes con RA con infliximab administrado intravenosamente (Harriman G, Harper LK, Schaible TF. 1999 Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment. Ann. Rheum. Dis., 58 Suppl 1: I61-4), un mAB anti-TNF quimérico ha proporcionado evidencia que la TNF regula la producción de IL-6, IL-8, MCP-1, y VEGF, el reclutamiento de células inmunes e inflamatorias en las articulaciones, y la reducción de niveles en sangre de metaloproteinasas de

matriz 1 y 3. Un mejor entendimiento de la ruta inflamatoria en la artritis reumatoide ha conducido a la identificación de otros objetivos terapéuticos involucrados en la artritis reumatoide. Tratamientos prometedores, tales como antagonistas de interleucina-6 (anticuerpo MRA del receptor de IL-6, desarrollado por Chugai, Roche (ver Nishimoto, Norihiro et al., *Artritis & Rheumatism*, (2004), 50(6): 1761-1769), CTLA4Ig (abatacept, Genovese et al. (2005) "Abatacept for artritis reumatoide refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition," *N. Engl. J. Med.*, 353: 1114-23.), y terapia anti-célula B (rituximab, Okamoto H, Kamatani N. (2004) "Rituximab for rheumatoid arthritis" *N. Engl. J. Med.*, 351: 1909) ya han sido probados en ensayos aleatorios controlados el año pasado. Se ha identificado que la IL-17 y otras citoquinas, tales como IL-15 e IL-18, juegan un papel usando modelos animales de RA (therapeutic antibody HuMax-IL_15, AMG 714 ver Baslund, Bo et al., Arthritis & Rheumatism (2005), 52(9): 2686-2692). La terapia de anticuerpo específico dual, combinando anti-TNF y otro mediador, tal como IL-17, tiene gran potencial para mejorar la eficacia clínica y/o cubrimiento del paciente. Por ejemplo, bloqueando TNF y VEGF se puede erradircar potenticalmente la inflamación y angiogénesis, las cuales están ambas involucradas en la patofisiología de la RA. También se contempla una proteína de unión de DVD-Ig capaz de bloquear TNF-α e IL-17. Además de las evaluaciones de seguridad de rutina de estos pares objetivos, se pueden justificar pruebas específicas para el grado de inmunosupresión y son útiles para seleccionar el mejor par de objetivos (ver Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Hart et al., Journal de Allergy and Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257). Si una molécula de DVD Ig será útil para el tratamiento de artritis reumatoide se puede evaluar usando modelos de AR animales pre-clínicos tales como el modelo de ratón de artritis inducida por colágeno. Otros modelos útiles también son bien conocidos en la técnica (ver Brand DD., *Comp. Med.*, (2005) 55(2):114-22). Basados en la reactividad cruzada de los anticuerpos base para ortólogos humano y de ratón (p.e., reactividad para TNF humana y de ratón, IL-15 humana y de ratón, etc.) se pueden conducir estudios de validación en el modelo de CIA de ratón con "anticuerpo surrogado coincidente" derivado de moléculas de DVD-Ig; brevemente, una DVD-Ig basada en dos (o más) anticuerpos específicos de objetivo de ratón pueden ser coincidentes en la medida de lo posible con las características de los anticuerpos humanos o humanizados base usados para la construcción de

DVD-Ig humana (afinidad similar, potencia de neutralización similar, vida media similar, etc.).

En una realización, una DVD-Ig de la invención que se une a hIL-17 y otro objetivo diferente de IL-17 también se puede usar para tratar otras enfermedades en las cuales participa la IL-17. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a SLE, esclerosis múltiple (MS), sepsis, varias enfermedades neurológicas, y cánceres (incluyendo cervical, de seno, gástrico). Una lista más exhaustiva de lista de enfermedades y trastornos en los cuales la IL-17 juega un papel, también se provee a continuación.

Una realización de la invención se relaciona con una molécula de DVD-Ig capaz de unirse a huIL-17 y/o hIL-17 F y uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de TNFα, IL-12, TWEAK, IL-23, CXCL13, CD40, CD40L, IL-18, VEGF, VLA-4, TNFβ, CD45RB, CD200, IFN-γ, GM-CSF, FGF, C5, CD52, esclerostina, y CCR2.

SLE (Lupus)

El sello inmunopatogénico de SLE es la activación de célula B policlonal, que conduce a hiperglobulinemia, producción de autoanticuerpo y formación de complejo inmune. La anormalidad fundamental parece ser la falla de las células T para suprimir los clones de célula B prohibidos debido a la desregulación de célula T generalizada. En adición, la interacción de célula B y T es facilitada por varias citoquinas tal como IL-10 así como moléculas co-estimuladoras tales como CD40 y CD40L, B7 y CD28 y CTLA-4, que inician la segunda señal. Estas interacciones junto con la depuración fagocítica deteriorada de los complejos inmunes y el material apoptótico, perpetuan la respuesta inmune con la lesión de tejido resultante.

En un aspecto, una proteína de unión de DVD-Ig de la invención es capaz de unirse a IL-17A humana y uno o más de los siguientes antígenos que han estado implicados en el SLE: terapias dirigidas a célula B: CD-20, CD-22, CD-19, CD28, CD4, CD80, HLA-DRA, IL10, IL2, IL4, TNFRSF5, TNFRSF6, TNFSF5, TNFSF6, BLR1, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, ICOSL, IGBP1, MS4A1, RGS1, SLA2, CD81, IFNB1, IL10, TNFRSF5, TNFRSF7, TNFSF5, AICDA, BLNK, GALNAC4S-6ST, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, IL10,

IL11, IL4, INHA, INHBA, KLF6, TNFRSF7, CD28, CD38, CD69, CD80, CD83, CD86, DPP4, FCER2, IL2RA, TNFRSF8, TNFSF7, CD24, CD37, CD40, CD72, CD74, CD79A, CD79B, CR2, IL1R2, ITGA2, ITGA3, MS4A1, ST6GAL1, CD1C, CHST10, HLA-A, HLA-DRA, y NT5E.; señales co-estimuladoras: CTLA4 o B7.1/B7.2; inhibición de la supervivencia de célula B: BlyS, BAFF; inactivación de Complemento: C5; modulación de citoquina: el principio clave es que la respuesta biológica neta en cualquier tejido es el resultado de un balance entre niveles locales de citoquinas proinflamatorias o anti-inflamatorias (ver Sfikakis PP et al 2005 Curr Opin Rheumatol 17:550-7). Se considera que el SLE es una enfermedad accionada por Th-2 con elevaciones documentadas en suero de IL-4, IL-6, IL-10. También se contemplan DVD Igs capaces de unirse a uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de IL-4, IL-6, IL-10, IFN-α, y TNF-α. La combinación de los objetivos discutidos aquí anteriormente potenciará la eficacia terapéutica para SLE que puede ser evaluada en un nnúmero de modelos de lupus pre-clínicos (ver, Peng SL (2004) *Methods Mol. Med.*, 102: 227-72). Con base enla reactividad cruzada de los anticuerpos base para ortólogos humano y de ratón (p.e., reactividad para CD20 humano y de ratón, interferón alfa humana y de ratón, etc.) se pueden conducir estudios de validación en un modelo de lupus de ratón con "anticuerpo subrogado coincidente" derivado de moléculas de DVD-Ig; brevemente, una DVD-Ig basada en dos (o más) anticuerpos específico de objetivo de ratón puede ser coindicente en la medida de lo posible con las características de los anticuerpos humanos o humanizados base usados para la construcción de la DVD-Ig humana (afinidad similar, potencia de neutralización similar, vida media similar, etc.).

Esclerosis múltiple (MS)

La esclerosis mútiple (MS) es una enfermedad del tipo autoinmune humana compleja con una etiología predominantemente desconocida. La destrucción inmunológica de la proteína básica de mielina (MBP) en todo el sistema nervioso es la patología más importante de la esclerosis múltiple. La MS es una enfermedad de patologías complejas, que involucra la infiltración por células T CD4+ y CD8+ y de respuesta dentro del sistema nervioso central. La expresión en el SNC de citoquinas, especies reactivas a nitrógeno y moléculas coestimuladoras han sido todas descritas en la MS. De considetación importante son los mecanismos que contribuyen al desarrollo de

autoinmunidad. En particular, la expresión de antígeno, las interacciones de citoquina y leucocito, y las células T reguladoras que ayudan a balancear/modular otras células T tales como células Th1 y Th2, son áreas importantes para la identificación del objetivo terapéutico.

La IL-12 es una citoquina proinflamatoria que es producida por APC y promueve la diferenciación de las células efectoras de Th1. La IL-12 es procucida en lesiones en desarrollo de pacientes con MS así como en animales afectados por EAE. Anteriormente se mostró que la interferencia en las rutas de IL-12 evita efectivamente EAE en roedores, y que la neutralización in vivo de IL-12p40 usando un mAb anti-IL-12 tiene efector benéficos en el modelo de EAE inducido por mielina en titíes comunes.

TWEAK es un miembro de la familia de TNF, expresado constitutivamente en el sistema nervioso central (SNC), con efectos pro-inflamatorios, proliferativos o apoptóticos dependiendo de los tipos de células. Su receptor, Fn14, es expresado en el SNC por células endoteliales, astrocitos reactivos y neuronas. La expresión de TWEAK y ARNm Fn14 aumentó en la columna vertebral durante la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE). El tratamiento con anticuerpo Anti-TWEAK en AEA inducida por glicoproteína mielina oligodendrocito (MOG) en ratones C57BL/6 mice produjo una reducción de la severidad de la enfermedad e infiltración de leucocito cuando los ratones eran tratados después de la fase se sebado.

Un aspecto de la invención se relaciona con moléculas de DVD-Ig capaces de unirse a IL-17 (y/o IL-17F) y uno o más, por ejemplo dos, objetivos seleccionados del grupo que consiste de IL-12, TWEAK, IL-23, CXCL13, CD40, CD40L, IL-18, VEGF, VLA-4, TNF, CD45RB, CD200, IFNgamma, GM-CSF, FGF, C5, CD52, osteopontina, y CCR2. Una realización incluye una DVD-Ig anti-IL-17/TWEAK específica dual como un agente terapéutico benéfico para el tratamiento de MS.

Se conocen en la técnica varios modelos animales para evaluar la utilidad de las moléculas DVD-Ig para tratar la MS (ver Steinman L, et al., (2005) Trends Immunol. 26(11):565-71; Lublin FD., et al., (1985) Springer Semin Immunopathol.8(3):197-208; Genain CP, et al., (1997) J Mol Med. 75(3):187-97; Tuohy VK, et al., (1999) J Exp Med. 189(7):1033-42; Owens T, et

al., (1995) Neurol Clin.13(1):51-73; y 't Hart et al., *J. Immunol.*, 175(7): 4761-4768 (2005). Con base en la reactividad cruzada de los anticuerpos base para ortólogos de especies humana y animal (p.e., reactividad para IL-17 humana y de ratón, TWEAK humana y de rarón, etc.) se pueden conducir estudios de validación en el modelo de EAE de ratón con moléculas DVD-Ig de "anticuerpo surrogado coincidente"; brevemente, una DVD-Ig basada en uno (o más) anticuerpos específicos de objetivo de ratón pueden ser coincidentes en la medida de lo posible a las características de los anticuerpos humanos o humanizados base usados para la construcción de DVD-Ig humana (afinidad similar, potencia de neutralización similar, vida media similar, etc.). El mismo concepto aplica para modelos animales de especies no roedoras, en donde una DVD-Ig derivada de "anticuerpo subrogado coincidente" podría ser seleccionada para la farmacología anticipada y posiblemente estudios de seguridad. Además de las evaluaciones de seguridad de rutina de estos pares de objetivos, se pueden justificar pruebas específicas para el grado de inmunosupresión y será de ayuda para seleccionar el mejor par de objetivos (ver Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Jones R. 2000 Rovelizumab (ICOS Corp). IDrugs.3(4):442-6).

Sepsis

La patofisiolofgía de la sepsis es iniciada por los componentes de membrana exterior de organismos gram-negativos (lipopolisacárido [LPS], lípido A, endotoxina) y organismos gram-positivos (ácido lipoteicóico, peptidoglicano). Estos componentes de membrana exterior son capaces de unirse al receptor de CD14 en la superficie de monocitos. En virtud de los recientemente descritos receptores tipo toll, una señal es luego transmitida a la célula, conduciendo a la producción eventual de citoquinas proinflamatorias de factor alfa de necrosis de tumor (TNF-alfa) e interleucina-1 (IL-1). Las respuestas inflamatorias incontrolables e inmune son características esenciales del choque séptico y juegan un papel central en la patogénesis de daño de tejido, falla de órganos múltiples, y muerte inducida por sepsis. Las citoquinas, especialmente el factor de necrosis de tumor (TNF) e interleucina (IL-1), han mostrado ser mediadores críticos del choque séptico. Estas citoquinas tienen un efecto tóxico directo sobre tejidos; también activan la fosfolipasa A2. Estos y otros efectos conducen a concentraciones aumentadas del factor activador de

plaqueta, promoción de la actividad de óxido nítrico sintasa, promoción de infiltración de tejido por neutrófilos, y promoción de la actividad de neutrófilo.

El tratamiento de la sepsis y el choque séptico permanece como un interrogante clínico, y ensayos prospectivos recientes con modificadores de respuesta biológica (p.e. anti-TNF, anti-MIF) apuntaron a que la respuesta inflamatoria ha mostrado solamente beneficio clínico modesto. Recientemente, el interés ha cambiado hacia terapias dirigidas a reversar los períodos acompañantes de supresión inmune. Estudios en animales experimentales y pacientes críticamente enfermos han demostrado que la apoptosis aumentada de órganos linfoides y algunos tejidos parenquimales contribuye con esta supresión inmune, anergia, y disfunción de sistema de órganos. Durante los síndromes de sepsis, la apóptosis de linfocito puede ser desencadenada por la ausencia de IL-2 o por la liberación de glucocorticoides, granzimas, o las llamadas citoquinas 'muertas': factor alfa de necrosis de tumor o ligando Fas. La apóptosis procede mediante auto-activación de caspasas citosólicas y/o mitocondriales, que pueden estar influenciadas por los miembros pro y anti-apoptóticos de la familia Bcl-2. En animales experimentales, el tratamiento con inhibidores de apóptosis puede no solo prevenir la apoptosis de célula linfoide, también puede mejorar el resultado. Aunque los ensayos clínicos con agentes anti-apoptóticos permanecen distantes debido en gran parte a las dificultades técnicas asociadas con su administración y marcado de tejido, la inhibición de la apóptosis de linfocito representa un objetivo terapéutico atractivo para el paciente séptico. Así mismo, un agente específico dual que dirigido al mediador inflamatorio y un mediador apoptótico, puede tener beneficio agregado. Un aspecto de la invención se relaciona con DVD Igs capaces de unirse a IL-17 y/o IL-17F y uno o más objetivos involucrados en sepsis seleccionados del grupo que consiste de TNF, IL-1, MIF, IL-6, IL-8, IL-18, IL-12, IL-23, FasL, LPS, receptores tipo Toll, TLR-4, factor de tejido, MIP-2, ADORA2A, CASP1, CASP4, IL-10, IL-1B, NFKB1, PROC, TNFRSF1A, CSF3, CCR3, IL1RN, MIF, NFKB1, PTAFR, TLR2, TLR4, GPR44, HMOX1, HMG-B1, midquina, IRAK1, NFKB2, SERPINA1, SERPINE1, y TREM1. La eficacia de tales DVD Igs para la sepsis puede ser evaluada en modelos animales preclínicos conocidos en la técnica (ver, Buras JA, et al., (2005) *Nat. Rev. Drug Discov.*, 4(10): 854-65 y Calandra T, et al., (2000) *Nat. Med.*, 6(2):164-70).

Trastornos Neurológicos y enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son crónicas en cuyo caso son usualmente enfermedades dependientes de la edad o agudas (p.e., apoplejía, lesión cerebral traumática, lesión de médula espinal, etc). Están caracterizadas por pérdida progresiva de las funciones neuronales (muerte celular neuronal, desmielinación), pérdida de la movilidad y pérdida de la memoria. El conocimiento emergente de los mecanismos que subyacen las enfermedades neurodegenerativas crónicas (p.e., enfermedad de Alzheimer, AD) muestra una etiología compleja y se ha reconocido una variedad de factores que contribuyen a su desarrollo y progresión p.e., edad, estado glicémico, producción amiloide y multimerización, la acumulación de productos finales de glicación (AGE) que se unen a su receptor RAGE (receptor para AGE), estrés oxidativo cerebral aumentado, flujo sanguíneo cerebral disminuido, neuroinflamación incluyendo liberación de citoquinas inflamatorias y quimioquinas, disfunción neuronal y activación microglial. Así, estas enfermedades neurodegenerativas crónicas representan una interacción compleja entre múltiples tipos de células y mediadores. Las estrategias de tratamiento para tales enfermedades están limitadas y en su mayoría constituyen el bloqueo de procesos inflamatorios con agentes anti-inflamatorios no específicos (p.e., corticosteroides, inhibidores de COX) o agentes para prevenir la pérdida neuronal y/o funciones sinánticas. Estos tratamientos fallan en detener la progresión de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que las terapias más dirigidas, tales como anticuerpos a péptido Aβ (incluyendo las formas oligoméricas de Aβ) pueden no solo detener la progresión de la enfermedad sino que también pueden ayudar a mantener la memoria. Estas observaciones preliminares sugieren que las terapias específicas que se dirigen a más de un mediador de enfermedad (p.e., Aβ y una citoquina pro-inflamatoria tal como TNF) pueden proporcionar incluso mejor eficacia terapéutica para enfermedades neurodegenerativas crónicas que las observadas con el marcado a un solo mecanismo de enfermedad (p.e., Aβ soluble sola) (ver C.E. Shepherd, et al, Neurobiol Aging. 2005 Oct 24; Nelson RB., Curr Pharm Des. 2005;11:3335; William L. Klein.; Neurochem Int. 2002 ;41:345; Janelsins et al., "Early correlation of microglial activation with enhanced tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-l expression specifically within the entorhinal cortex of triple transgenic Alzheimer's disease mice," *Journal de Neuroinflammation*, 2(23): 1-12 (2005);

Soloman B., Curr Alzheimer Res. 2004;1:149; Igor Klyubin, et al., Nat Med. 2005;11:556-61; Arancio O, et al., EMBO Journal (2004) 1-10; Bornemann KD, et al., Am J Pathol. 2001;158:63; Deane R, et al., Nat Med. 2003;9:907-13; y Eliezer Masliah, et al., Neuron. 2005;46:857).

Las moléculas de DVD-Ig de la invención se pueden unir a IL-17 (y/o IL-17F) y uno o más objetivos involucrados en enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como Alzheimer. Tales objetivos incluyen, pero no se limitan a, cualquier mediador, soluble o de superficie celular, implicado en la patogénesis de la AD p.e., AGE (S100 A, anfotericina), citoquinas pro-inflamatorias (p.e., IL-1), quimioquinas (p.e., MCP 1), moléculas que inhiben la regeneración de nervio (p.e., Nogo, RGM A), moléculas que potencian el crecimiento de neurita (neurotrofinas) y moléculas que pueden mediar el transporte en la barrera sanguínea cerebral (p.e., receptor de transferrina, receptor de insulina o RAGE). La eficacia de las moléculas de DVD-Ig puede ser validada en modelos animales preclínicos tales como ratones transgénicos que sobre-expresan la proteína precusora amiloide o RAGE y desarollan síntomas del tipo enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, las moléculas DVD-Ig pueden ser construidas y probadas para eficacia en los modelos animales y se puede seleccionar la mejor DVD-Ig terapéutica para evaluación en pacientes humanos. Las moléculas de DVD-Ig también se pueden emplear para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson. La Alfa-Sinucleina está involucrada en la patología de Parkinson. Una DVD-Ig capaz de dirigirse a IL-17 (y/o IL-17F) y LINGO-1, alfa-sinucleina, y/o mediadores inflamatorias tales como TNF, IL-1, MCP-1 pueden probar la terapia efectiva para la enfermedad de Parkinson y se contemplan en la invención.

Regeneración Neuronal y Lesión de Médula Espinal

A pesar del aumento en el conocimiento de los mecanismos patológicos, la lesión de médula espinal (SCI) es aún una condición devastante y representa una indicación médica caracterizada por una alta necesidad médica. La mayoría de las lesiones de médula espinal son lesiones de contusión o compresión, y la lesión principal es usualmente seguida por mecanismos se lesión secundarios (mediadores inflamatorios p.e., citoquinas y quimioquinas) que empeoran la lesión inicial y producen agrandamiento

significativo del área de la lesión, algunas veces de más de 10 veces. Estos mecanismos primarios y secundarios en la SCI son muy similares a los de la lesión cerebral causada por otros medios p.e., apoplejía. No existe tratamiento satisfactorio y la inyección de bolo de metilprednisolona en altas dosis (MP) es la única terapia utilizada en una ventana de tiempo reducida de 8 h después de la lesión. Este tratamiento, sin embargo, está destinado solamente a evitar la lesión secundaria sin causar ninguna recuperación funcional significativa. Es muy criticada por la falta de eficacia inequívoca y los efectos adversos severos, como inmunosupresión con infecciones posteriores y alteraciones musculares histopatológicas severas. Ningún otro fármaco, biológico o molécula pequeña, que estimula el potencial regenerativo edógeno está aprobado, pero los principios de tratamiento prometedores y los candidatos fármacos han mostrado eficacia en modelos animales de SCI en años recientes. En gran medida, la falta de recuperación funcional en la SCI humana es causada por factores que inhiben el crecimiento de neurita, en los sitios de lesión, en el tejido de cicatriz, en la mielina, así como en las células asociadas con la lesión. Tales factores son las proteínas asociadas con mielina NogoA, OMgp y MAG, RGM A, las CSPG asociadas con cicatrices (Proteoglicanos de Condroitina Sulfato) y factores inhibidores de los astrocitos reactivos (algunas semaforinas y efrinas). Sin embargo, en el sitio de lesión se encuentran no solo moléculas inhibidores de crecimiento sino también factores estimuladores de crecimiento de neurita como neurotrofinas, laminina, L1 y otros. Este conjunto de moléculas inhibidores de crecimiento y promotoras de crecimiento de neurita pueden explicar que el bloqueo de factores solos, como NogoA o RGM A, produjo recuperación funcional significativa en modelos de SCI de roedores, debido a que una reducción de las influencias inhibidoras podría cambiar el balance de inhibición de crecimiento a promoción de crecimiento. Sin embargo, las recuperaciones observadas con el bloqueo de una sola molécula inhibidora del crecimiento de neurita no estaban completas. Para lograr recuperaciones más rápidas y pronunciadas ya sea bloqueado dos moléculas inhibidoras del crecimiento de neurita, p.e., Nogo y RGM A, o bloqueando una molécula inhibidora del crecimiento de neurita y potenciando las funciones de una molécula potenciadora del crecimiento de neurita, p.e., Nogo y neurotrofinas, o bloqueando una molécula inhibidora del crecimiento de neurita p.e., Nogo y una molécula pro-inflamatoria p.e.,TNF, puede ser deseable (ver McGee AW, et al. (2003) *Trends Neurosci.*, 26: 193; Marco Domeniconi, et al. (2005) *J. Neurol. Sci.*, 233: 43; Milan Makwana1, et al. (2005) FEBS J.

272:2628; Barry J. Dickson (2002) *Science*, 298: 1959; Felicia Yu Hsuan Teng, et al. (2005) J. Neurosci. Res. 79:273; Tara Karnezis, et al. (2004) *Nature Neuroscience*, 7: 736; Gang Xu, et al. (2004) *J. Neurochem.*, 91: 1018).

En un aspecto, una DVD-Ig que se une a hIL-17 y/o hIL-17F también se puede unir a uno o ambos de los pares objetivos tales como NgR y RGM A; NogoA y RGM A; MAG y RGM A; OMGp y RGM A; RGM A y RGM B; CSPGs y RGM A; agrecano, midkina, neurocano, versicano, fosfacano, Te38 y TNF-α; anticuerpos específicos de globulómero Aß combinados con anticuerpos que promueven el brotamiento de dendrita & axón. La patología de dentrita es un signo muy temprano de AD y se conoce que NOGO A restringe el crecimiento de dendrita. Se puede combinar tal tipo de Ab con cualquiera de los cantidatos de ab de SCI (mielina-proteínas). Otros objetivos de DVD-Ig pueden incluir cualquier combinación de NgR-p75, NgR-Troy, NgR-Nogo66 (Nogo), NgR-Lingo, Lingo-Troy, Lingo-p75, MAG u Omgp. Adicionalmente, los objetivos también pueden incluir cualquier mediador, soluble o de superficie celular, implicado en la inhibidicón de neurita, p.e., Nogo, Ompg, MAG, RGM A, semaforinas, efrinas, Aβ soluble, citoquinas pro-inflamatorias (p.e., IL-1), quimioquinas (p.e., MIP 1a), moléculas que inhiben la regeneración de nervio. La eficacia de anti-nogo / anti-RGM A o moléculas DVD-Ig similares puede ser validada en modelos animales pre-clínicos de lesión de médula espinal. Adicionalmente, estas moléculas de DVD-Ig pueden ser construidas y probadas para eficacia en los modelos animales y se puede serleccionar la mejor DVD-Ig terapéutica para evaluación en pacientes humanos. Adicionalmente, las moléculas de DVD-Ig pueden ser construidas para dirigirse a dos sitios de unión a ligando distintos en un solo receptor p.e., receptor Nogo que se una a tres ligandos Nogo, OMGp, y MAG y RAGE que se une a A-b y S100 A. Adicionalmente, los inhibidores del crecimiento de neurita p.e., nogo y receptor nogo, también juegan un papel en la prevención de la regeneración de nervio en enfermedades inmunológicas como la esclerosis múltiple. La inhibición de la interacción nogo-receptor nogo ha mostrado potenciar la recuperación en modelos animales de esclerosis múltiple. Por lo tanto, las moléculas de DVD-Ig que pueden bloquear la función de un mediador inmune, p.e., una citoquina como IL-12 y una molécula inhibidora del crecimiento de neurita, p.e., nogo o RGM puede ofrecer eficacia más rápida y mayor que el bloqueo de una molécula inmune o una inhibidora del crecimiento de neurita sola.

En general, los anticuerpos no cruzan la barrera sanguínea cerebral (BBB) de una manera eficiente y relevante. Sin embargo, en ciertas enfermedades neurológicas, p.e., apoplejía, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple, etc., la BBB puede estar comprometida y permite la penetración aumentada de DVD-Igs y anticuerpos en el cerebro. En otras condiciones neurológicas, en donde no ocurre fuga de la BBB, se puede emplear en el marcado de sistemas de transporte endóndenos, incluyendo transportadores mediados por vehículo tales como vehículos de glucosa y amino ácido y estructuras celulares/receptores que median la transcitosis mediada por receptor en el endotelio vascular de la BBB, permitiendo así el transporte trans-BBB de la DVD-Ig. Las estructuras en la BBB que permiten tal transporte incluyen, pero no se limitan al receptor de insulina, receptor de trasnferrina, LPR y RAGE. Adicionalmente, las estrategias permiten el uso de DVD-Igs también como lanzaderas para transportar fármacos potenciales en el SNC incluyendo fármacos de bajo peso molecular, nanopartículas y ácidos nucleicos (Coloma MJ, et al. (2000) Pharm Res. 17(3):266-74; Boado RJ, et al. (2007) Bioconjug. Chem. 18(2):447-55).

Trastornos Oncológicos

La terapia de anticuerpo monoclonal ha surgido como una modalidad terapéutica importante para el cáncer (von Mehren et al., *Annu. Rev. Med.*, 54: 343-69 (2003)). Los anticuerpos pueden ejercer efectos antitumor induciendo apóptosis, citotoxicidad redirigida, interfiriendo con las interacciones ligando-receptor, o evitando la expresión de proteínas que son críticas para el fenotipo neoplásico. Adicionalmente, los anticuerpos pueden marcar componentes del microambiente del tumor, perturbando estructuras vitales tales como la formación de vasculatura asociada con tumor. Los anticuerpos también pueden marcar receptores cuyos ligandos son factores de crecimiento, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico. El anticuerpo inhibe así los ligandos naturales que estimulan el crecimiento celular para unión a células de tumor marcadas. Alternativamente, los anticuerpos pueden inducir una red anti-idiotipo, citotoxicidad mediada por complemento, o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). El uso de anticuerpo específico dual que marca dos mediadores de tumor separados probablemente dará beneficio adicional comparado con una terapia mono-específica.

En otra realización, una DVD-Ig que se une a hIL-17 (y/o hIL-17F) de la invención también puede ser capaz de unirse a otro objetivo involucrado en las enfermedades oncológicas incluyendo, pero sin limitarse a: IGFR, IGF, VGFR1, PDGFRb, PDGFRa, IGF1,2, ERB3, CDCP, 1BSG2, ErbB3, CD52, CD20, CD19, CD3, CD4, CD8, BMP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, TNF, TNFSF10, BMP6, EGF, FGF1, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GRP, IGF1, IGF2, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, INHA, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, VEGF, CDK2, FGF10, FGF18, FGF2, FGF4, FGF7, IGF1R, IL2, BCL2, CD164, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CDKN3, GNRH1, IGFBP6, IL1A, IL1B, ODZ1, PAWR, PLG, TGFB1I1, AR, BRCA1, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, E2F1, EGFR, ENO1, ERBB2, ESR1, ESR2, IGFBP3, IGFBP6, IL2, INSL4, MYC, NOX5, NR6A1, PAP, PCNA, PRKCQ, PRKD1, PRL, TP53, FGF22, FGF23, FGF9, IGFBP3, IL2, INHA, KLK6, TP53, CHGB, GNRH1, IGF1, IGF2, INHA, INSL3, INSL4, PRL, KLK6, SHBG, NR1D1, NR1H3, NR1I3, NR2F6, NR4A3, ESR1, ESR2, NR0B1, NR0B2, NR1D2, NR1H2, NR1H4, NR1I2, NR2C1, NR2C2, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR3C1, NR3C2, NR4A1, NR4A2, NR5A1, NR5A2, NR6A1, PGR, RARB, FGF1, FGF2, FGF6, KLK3, KRT1, APOC1, BRCA1, CHGA, CHGB, CLU, COL1A1, COL6A1, EGF, ERBB2, ERK8, FGF1, FGF10, FGF11, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GNRH1, IGF1, IGF2, IGFBP3, IGFBP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, INSL3, INSL4, KLK10, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK9, MMP2, MMP9, MSMB, NTN4, ODZ1, PAP, PLAU, PRL, PSAP, SERPINA3, SHBG, TGFA, TIMP3, CD44, CDH1, CDH10, CDH19, CDH20, CDH7, CDH9, CDH1, CDH10, CDH13, CDH18, CDH19, CDH20, CDH7, CDH8, CDH9, ROBO2, CD44, ILK, ITGA1, APC, CD164, COL6A1, MTSS1, PAP, TGFB1I1, AGR2, AIG1, AKAP1, AKAP2, CANT1, CAV1, CDH12, CLDN3, CLN3, CYB5, CYC1, DAB2IP, DES, DNCL1, ELAC2, ENO2, ENO3, FASN, FLJ12584, FLJ25530, GAGEB1, GAGEC1, GGT1, GSTP1, HIP1, HUMCYT2A, IL29, K6HF, KAI1, KRT2A, MIB1, PART1, PATE, PCA3, PIAS2, PIK3CG, PPID, PR1, PSCA, SLC2A2, SLC33A1, SLC43A1, STEAP, STEAP2, TPM1, TPM2, TRPC6, ANGPT1, ANGPT2, ANPEP, ECGF1, EREG, FGF1, FGF2, FIGF, FLT1, JAG1, KDR, LAMA5, NRP1, NRP2, PGF, PLXDC1, STAB1, VEGF, VEGFC, ANGPTL3, BAI1, COL4A3, IL8, LAMA5, NRP1, NRP2,

STAB1, ANGPTL4, PECAM1, PF4, PROK2, SERPINF1, TNFAIP2, CCL11, CCL2, CXCL1, CXCL10, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL9, IFNA1, IFNB1, IFNG, IL1B, IL6, MDK, EDG1, EFNA1, EFNA3, EFNB2, EGF, EPHB4, FGFR3, HGF, IGF1, ITGB3, PDGFA, TEK, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFBR1, CCL2, CDH5, COL18A1, EDG1, ENG, ITGAV, ITGB3, THBS1, THBS2, BAD, BAG1, BCL2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDH1 (E-cadherina), CDKN1B (p27Kip1), CDKN2A (p16INK4a), COL6A1, CTNNB1 (b-catenina), CTSB (catepsina B), ERBB2 (Her-2), ESR1, ESR2, F3 (TF), FOSL1 (FRA-1), GATA3, GSN (Gelsolin), IGFBP2, IL2RA, IL6, IL6R, IL6ST (glicoproteína 130), ITGA6 (a6 integrina), JUN, KLK5, KRT19, MAP2K7 (c-Jun), MKI67 (Ki-67), NGFB (NGF), NGFR, NME1 (NM23A), PGR, PLAU (uPA), PTEN, SERPINB5 (maspin), SERPINE1 (PAI-1), TGFA, THBS1 (trombospondina-1), TIE (Tie-1), TNFRSF6 (Fas), TNFSF6 (FasL), TOP2A (topoisomerasa IIa), TP53, AZGP1 (zinc-a-glicoproteína), BPAG1 (plectina), CDKN1A (p21Wap1/Cip1), CLDN7 (claudina-7), CLU (clusterina), ERBB2 (Her-2), FGF1, FLRT1 (fibronectina), GABRP (GABAa), GNAS1, ID2, ITGA6 (a6 integrina), ITGB4 (b 4 integrina), KLF5 (GC Box BP), KRT19 (Keratina 19), KRTHB6 (keratina tipo II específica del cabello), MACMARCKS, MT3 (metalotionectina-III), MUC1 (mucina), PTGS2 (COX-2), RAC2 (p21Rac2), S100A2, SCGB1D2 (lipofilina B), SCGB2A1 (mamaglobina 2), SCGB2A2 (mamaglobina 1), SPRR1B (Spr1), THBS1, THBS2, THBS4, y TNFAIP2 (B94), RON, c-Met, CD64, DLL4, PLGF, CTLA4, fosfatidilserina, ROBO4, CD80, CD22, CD40, CD23, CD28, CD55, CD38, CD70, CD74, CD30, CD138, CD56, CD33, CD2, CD137, DR4, DR5, RANKL, VEGFR2, PDGFR, VEGFR1, MTSP1, MSP, EPHB2, EPHA1, EPHA2, EpCAM, PGE2, NKG2D, LPA, SIP, APRIL, BCMA, MAPG, FLT3, PDGFR alpha, PDGFR beta, ROR1, PSMA, PSCA, SCD1, y CD59.

D. Composición Farmacéutica

La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos de la invención son para uso en, pero sin limitarse a, diagnóstico, detección, o monitoreo de un trastorno, para prevenir, tratar, manejar o mejorar un trastorno o uno o más síntomas del mismo, y/o en investigación. En una realización específica, una composición comprende uno o más anticuerpos de la invención. En otra realización, la

composición farmacéutica comprende uno o más anticuerpos de la invención y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos diferentes de los anticuerpos de la invención para el tratamiento de un trastorno en el cual la actividad de IL-17A y/o IL-17F es perjudicial. En una realización, los agentes profilácticos o terapéuticos conocidos por ser útiles para, o que se han usado o están siendo usados en la prevención, tratamiento, manejo, o alivio de un trastorno o uno o más síntomas del mismo. De acuerdo con estas realizaciones, la composicón puede además comprender un vehículo, diluyente o excipiente.

Los anticuerpos y porciones de anticuerpo de la invención pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a un sujeto. Típicamente, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa aquí, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotópicos o retardantes de absorción, y similares, que son fisiológicamente compatibles. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, o cloruro de sodio en la composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humentantes o emulsificantes, preservantes o amortiguadores, que potencian la vida en conservación o efectividad del anticuerpo o porción de anticuerpo.

Se conocen varios sistemas de liberación y se pueden usar para administrar uno o más anticuerpos de la invención o la combinación de uno o más anticuerpos de la invención y un agente profiláctico o agente terapéutico útil para prevenir, manejar, tratar, o aliviar un trastorno o uno o más síntomas del mismo, p.e., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, endocitosis mediada por receptor (ver, p.e., Wu y Wu, *J. Biol. Chem.*, 262: 4429-4432 (1987)), construcción de un ácido nucleico como parte de un vector retroviral u otro. Los métodos para administrar un agente

profiláctico o terapéutico de la invención incluyen, pero no se limitan a, administración parenteral (p.e., intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa y subcutánea), administración epidural, administración intratumoral, y administración mucosa (p.e., rutas intranasal y oral). En adición, se puede emplear la administración pulmonar, p.e., mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerolizante. Ver, p.e., Pat. U.S. Nos. 6,019,968; 5,985,320; 5,985,309; 5,934, 272; 5,874,064; 5,855,913; 5,290,540; y 4,880,078; y Publicaciones PCT Nos. WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, y WO 99/66903, cada una de las cuales está incorporada aquí mediante referencia en sus totalidades. En una realización, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención, terapia de combinación, o una composición de la invención es administrada usando tecnología de liberación de fármaco pulmonar Alkermes AIR® (Alkermes, Inc., Cambridge, Massachusetts, US). En una realización específica, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención son administrados intramuscularmente, intravenosamente, intratumoralmente, oralmente, intranasalmente, pulmonarmente, o subcutáneamente. Los agentes profilácticos o terapéuticos pueden ser administrados por cualquier ruta conveniente, por ejemplo mediante infusión o inyección de bolo, mediante absorción a través de los recubrimientos epiteliales o mucocutáneos (p.e., mucosa oral, rectal e intestinal, etc.) y pueden ser administrados junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

la unión específica de los nanotubos de carbono acoplados a anticuerpo (CNTs) a células de tumor in vitro, seguida por su ablación altamente específica con luz casi infrarroja (NIR) se puede usar para marcar las células de tumor. Por ejemplo, se pueden usar lípidos polares biotinilados para preparar dispersiones de CNT estables, biocompatibles, mononcitotóxicas que son luego unidas a una o dos DVD-Igs derivadas con avidina de neutralito dirigidas contra uno o más antígenos de tumor (p.e., CD22) (Chakravarty, P. et al. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105:8697-8702).

En una realización específica, puede ser deseable administrar los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención localmente al área en necesidad de tratamiento; esto se puede lograr mediante, por ejemplo, y no a manera de limitación, infusión local, mediante inyección, o por medio de un

impante, siendo dicho implante de un material poroso o no poroso, incluyendo membranas y matrices, tales como membranas sialásticas, polímeros, matrices fibrosas (p.e., Tissuel®), o matrices de colágeno. En una realización, se administra una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de anticuerpos de la invención localmente al área afectada a un sujeto para prevenir, tratar, manejar, y/o aliviar un trastorno o un síntoma del mismo. En otra realización, se administra una cantidad efectiva de uno o más anticuerpos de la invención localmente al área afectada en combinación con una cantidad efectiva de una o más terapias (p.e., uno o más agentes profilácticos o terapéuticos) diferentes a un anticuerpo de la invención de un sujeto para prevenir, tratar, manejar, y/o aliviar un trastorno o uno o más síntomas del mismo.

En otra realización, el agente profiláctico o terapéutico puede ser liberado en un sistema de liberación controlada o liberación sostenida. En una realización, se puede usar una bomba para lograr la liberación controlada o sostenida (ver Langer, supra; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*, 14: 20; Buchwald et al., 1980, *Surgery*, 88: 507; Saudek et al., 1989, *N. Engl. J. Med.*, 321: 574). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos para lograr la liberación controlada o sostenida de las terapias de la invención (ver p.e., Goodson, J. M., Chapter 6, *In* Medical Applications of Controlled Release, Vol. II, Applications and Evaluation, (Langer y Wise, eds.) (CRC Press, Inc., Boca Raton, 1984), pp. 115-138; Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; ver también Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 7 1:105); Patente US No. 5,679,377; Patente US No. 5,916,597; Patente U.S. No. 5,912,015; Patente US No. 5,989,463; Patente US No. 5,128,326; Publicación PCT No. WO 99/15154; y Publicación PCT No. WO 99/20253. Ejemplos de polímeros usados en las formulaciones de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, poli(2-hidroxi etil metacrilato), poli(metil metacrilato), poli(ácido acrílico), poli(etilen-co-vinil acetato), poli(ácido metacrílico), poliglicolidos (PLG), polianhídridos, poli(N- vinil pirrolidona), poli(vinil alcohol), poliacrilamida, poli(etilene glicol), polilactidas (PLA), poli(lactida-co-glicolidos) (PLGA), y poliortoésteres. En una realización, el polímero usado en una formulación de liberación sostenida es inerte, libre de impurezas removibles, estable al almacenamiento, estéril, y biodegradable. En ya otra realización, un sistema de liberación controlada o sostenida puede ser

colocado en la proximidad del objetivo profiláctico o terapéutico, requiriendo así solamente una fracción de la dosis sistémica (ver, p.e., Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

Los sistemas de liberación controlada son discutidos en la revisión de Langer (1990, Science 249:1527-1533). Se puede usar cualquier técnica conocida por el experto en el arte para producir formulaciones de liberación sostenida que comprenden uno o más agentes terapéuticos de la invención. Ver, p.e., Patente US No. 4,526,938, Publicación PCT WO 91/05548, Publicación PCT WO 96/20698, Ning et al., 1996, "Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel," *Radiotherapy & Oncology*, 39: 179-189, Song et al., 1995, "Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions," PDA Journal of Pharmaceutical Science &Technology, 50: 372-397, Cleek et al., 1997, "Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application," Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24: 853-854, y Lam et al., 1997, "Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery," Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24: 759- 760, cada una de las cuales está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad.

En una realización específica, cuando la composición de la invención es un ácido nucleico que codifica un agente profiláctico o terapéutico, el ácido puede ser administrado in vivo para promover la expresión de su agente profiláctico o terapéutico codificado, construyéndolo como parte de un vector de expresión de ácido nucleico apropiado y administrándolo de forma que se vuelva intracelular, p.e., mediante el uso de un vector retroviral (ver Pat. U.S.No. 4,980,286), o o mediante inyección directa, o mediante el uso de bombardeo de micropartículas (p.e., una pistola de genes; Biolistic, Dupont), o recubrimiento con lípidos o receptores de superficie celular o agentes transfectantes, o administrándolo en enlace con un péptido del tipo homeobox que es conocido por entrar al núcleo (ver, p.e., Joliot et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 1864-1868). Alternativamente, un ácido nucleico puede ser introducido intracelularmente e incorporado dentro del ADN de la célula hospedera para expresión mediante recombinación homóloga.

Una composición farmacéutica de la invención es formulada para ser compatible con su ruta de administración prevista. Ejemplos de rutas de aministración incluyen, pero no se limitan a, parenteral, p.e., intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral, intranasal (p.e., inhalación), transdérmica (p.e., tópica), transmucosa, y administración rectal. En una realización específica, la composición es formulada de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal, o tópica ha seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en amortiguador acuoso isotónico estéril. Cuando es necesario, la composición puede también incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

Si las composiciones de la invención serán administradas tópicamente, las composiciones pueden ser formuladas en la forma de un unguento, crema, parche transdérmico, loción, gel, champú, atomizador, aerosol, solución, emulsión u otra forma bien conocida por el experto en la técnica. Ver, p.e., Remington's Pharmaceutical Sciences e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995). para formas de dosificación tópicas no atomizables, se emplean formas semisólidas o sólidas que comprenden un vehículo o uno o más excipientes compatiblees con la aplicación tópica y que tienen una viscosidad dinámica mayor que la del agua. Formulaciones adecuadas incuyen, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, unguentos, polvos, linimentos, bálsamos, y similares, que están, si se desea, esterilizados o mezclados con agentes auxiliares (p.e., preservantes, estabilizantes, agentes humectantes, amortiguadores, o sales) para influir en varias propiedades, tales como, por ejemplo, presión osmótica. Otras formas de dosificación tópica adecuadas incluyen preparaciones en aerosol atomizables en donde el ingrediente activo, preferiblemente en combinación con un vehículo inerte sólido o líquido, es empacado en una mezcla con un volátil presurizado (p.e., un propelente gaseoso, tal como FREON®) o en una botella exprimible. También se pueden agregar humectantes o hidratantes a las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación, si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica.

Si el método de la invención comprende administración intranasal de una composición, la composición puede ser formulada en una forma de aerosol, atomizador, rocío o en la forma de gotas. En particular, los agentes profilácticos o terapéuticos para uso de acuerdo con la presente invención pueden ser liberados convenientemente en la forma de una presentación en atomizador de empaques presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (p.e., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para liberar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos (compuestos de, p.e., gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden ser formuladas conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Si el método de la invención comprende administración oral, las composiciones pueden ser formuladas oralmente en la forma de tabletas, cápsulas, cachets, cápsulas de gel, soluciones, suspensiones, y similares. Las tabletas o cápsulas pueden ser preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p.e., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (p.e., lactosa, celulosa microcristalina, o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (p.e., estearato de magnesio, talco, o sílice); desintegrantes (p.e., almidón de papa o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (p.e., lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, pero sin limitarse a, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden ser presentadas como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden ser preparadas por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p.e., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa, o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsificantes (p.e., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p.e., aceite de almendra, ésteres oleosos, etil alcohol, o aceites vegetales fraccionados); y preservantes (p.e., metil o propyl-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones pueden también contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes, y endulzantes según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral pueden ser

convenientemente formuladas para liberación lenta, liberación controlada o liberación sostenida de agente(s) profiláctico(s) o terapéutico(s).

El método de la invención puede comprender administración pulmonar, p.e., mediante el uso de un inhalador o nebulizador, de una composición formulada con un agente aerosolizante. Ver, p.e., Pat. U.S. Nos. 6,019,968; 5,985,320; 5,985,309; 5,934,272; 5,874,064; 5,855,913; 5,290,540; y 4,880,078; y Publicaciones PCT Nos. WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, y WO 99/66903, cada una de las cuales está incorporada aquí mediante referencia en su totalidad. En una realización específica, un anticuerpo de la invención, terapia de combinación, y/o composición de la invención es administrada usando tecnología de liberación de fármaco pulmonar Alkermes AIR® (Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.).

El método de la invención puede comprender la administración de una composición formulada para administración parenteral mediante inyección (p.e., mediante inyección de bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección pueden estar presentadas en formas de dosificación unitaria (p.e., en ampollas o en recipientes de dosis múltiples) con un preservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado (p.e., agua libre de pirógeno estéril) antes de uso.

Los métodos de la invención pueden adicionalmente comprender la administación de composiciones formuladas como preparaciones depósito. Tales formulaciones de acción larga pueden ser administradas mediante implantación (p.e., subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las composiciones pueden ser formuladas con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (p.e., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles (p.e., como una sal moderadamente soluble).

Los métodos de la invención abarcan la administración de composiciones formuladas como formas neutras o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con aniones tales como los derivados de ácido clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico tartárico, etc., y aquellas formadas con cationes tales como los derivados de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, etc.

Generalmente, los ingredientes de las composiciones son suministrados ya sea separadamente o mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o sachet que indica la cantidad de agente activo. Cuando el modo de administración es infusión, la composición puede ser dispensada con una botella de infusión que contiene agua de grado farmacéutico estéril o solución salina. Cuando el modo de administración es por inyección, se puede proveer una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de forma que los ingredientes pueden ser mezclados antes de la administración.

En particular, la invención también provee que uno o más de los agentes profilácticos o terapéuticos, o composiciones farmacéuticas de la invención sean empacados en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o sachet que indica la cantidad del agente. En una realización, uno o más de los agentes profilácticos o terapéuticos, o composiciones farmacéuticas de la invención es suministrado como un polvo liofilizado esterilizado seco o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente sellado, y puede ser reconstituido (p.e., con agua o solución salina) a la concentración apropiada para administración a un sujeto. Preferiblemente, uno o más de los agentes profilácticos o terapéuticos o composiciones farmacéuticas de la invención son suministradas como un polvo liofilizado estéril seco en un recipiente herméticamente sellado en una dosificación unitaria de al menos 5 mg, más preferiblemente al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, o al menos 100 mg. Los agentes profilácticos o terapéuticos liofilizados o las composiciones farmacéuticas de la invención deben ser almacenadas entre 2° C y 8° C en su recipiente original y los agentes profilácticos o terapéuticos, o composiciones farmacéuticas de la invención

deben ser administradas dentro de 1 semana, preferiblemente dentro de 5 días, dentro de 72 horas, dentro de 48 horas, dentro de 24 horas, dentro de 12 horas, dentro de 6 horas, dentro de 5 horas, dentro de 3 horas, o dentro de 1 hora después de ser reconstituida. En una realización alternativa, uno o más de los agentes profilácticos o terapéuticos o composiciones farmacéuticas de la invención son suministrados en forma líquida en un recipiente herméticamente sellado que indica la cantidad y concentración del agente. Preferiblemente, la forma líquida de la composición administrada es suministrada en un recipiente herméticamente sellado de al menos 0.25 mg/ml, más preferiblemente al menos 0.5 mg/ml, al menos 1 mg/ml, al menos 2.5 mg/ml, al menos 5 mg/ml, al menos 8 mg/ml, al menos 10 mg/ml, al menos 15 mg/kg, al menos 25 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 75 mg/ml o al menos 100 mg/ml. La forma líquida debe ser almacenada entre 2°C y 8°C en su recipiente original.

Los anticuerpos y porciones de anticuerpo de la invención pueden ser incorporados en una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral. Preferiblemente, el anticuerpo o porciones de anticuerpo se prepararán como una solución inyectable que contiene 0.1-250 mg/ml de anticuerpo. La solución inyectable puede estar compuesta de un líquido o una forma de dosificación liofilizada en un flint o vial ámbar, ampolla o jeringa pre-llenada. El amortiguador puede ser L-histidina (1-50 mM), óptimamente 5-10mM, a pH 5.0 to 7.0 (óptimamente pH 6.0). Otros amortiguadores adecuados incluyen pero no se limitan a, succinato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio o fosfato de potasio. Se puede usar cloruro de sodio para modificar la toxicidad de la solución a una concentración de 0-300 mM (óptimamente 150 mM para una forma de dosificación líquida). Se pueden incluir crioprotectores para una forma de dosificación liofilizada, principalmente 0-10% de sacarosa (óptimamente 0.5-1.0%). Otros crioprotectores adecuados incluyen trehalosa y lactosa. Se pueden incluir agentes volumétricos para una forma de dosificación liofilizada, principalmente 1-10% de manitol (óptimamente 2-4%). Se pueden usar estabilizantes en las formas de dosificación líquidas y liofilizadas, principalmente L-Metionina 1-50 mM (óptimamente 5-10 mM). Otros agentes volumétricos incluyendo glicina, arginina, pueden ser incluidos como 0-0.05% de polisorbato-80 (óptimamente 0.005-0.01%). Surfactantes adicionales incluyen, pero no se limitan a polisorbato 20 y surfactantes BRIJ. La composición farmacéutica que

comprende un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención preparados como una solución inyectable para administración parenteral, pueden además comprender un agente útil como un adyuvante, tales como los usados para aumentar la absorción, o dispersión de una proteína terapéutica (p.e., anticuerpo). Un adyuvante particularmente útil es hialuronidasa, tal como Hylenex® (hialuronidasa humana recombinante). La adición de hialuronidasa en la solución inyectable mejora la biodisponibilidad humana después de la administración parenteral, particularmente la administración subcutánea. También permite mayores volúmenes en el sitio de inyección (p.e. mayores de 1 ml) con menos dolor e incomodidad, e incidencia mínima de reacciones en el sitio de inyección (ver WO 2004/078140 y publicación de solicitud de patente US No. 2006104968).

Las composiciones de esta invención pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semi-sólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (p.e., soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, tabletas, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración previsto y la aplicación terapéutica. Las composiciones típicas preferidas están en la forma de soluciones inyectables o en infusión, tales como composiciones similares a las usadas para la inmunización pasiva de humanos con otros anticuerpos. El modo de administración preferido es parenteral (p.e., intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En una realización preferida, el anticuerpo es administrado por infusión o inyección intravenosa. En otra realización preferida, el anticuerpo administrado mediante inyección intramuscular o subcutánea.

Las composiciones terapéuticas deben típicamente ser estériles bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede ser formulada como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para alta concentración de fármaco. Las soluciones inyectables estérles pueden ser preparadas incorporando el compuesto activo (p.e., anticuerpo o porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados aquí, según se requiera, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros

ingredientes requeridos de los aquí enumerados. En el caso de polvos estériles liofilizados para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y secado por asperción que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada estéril del mismo. La fluidez apropiada de una solución puede ser mantenida, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula deseado en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser provocada incluyendo en la composición, un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Los anticuerpos y porciones de anticuerpo de la presente invención pueden ser administrados mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la ruta/modo de administración preferido es inyección subcutánea, inyección intravenosa o infusión. Como lo apreciará el experto, la ruta y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En ciertas realizaciones, el compuesto activo puede ser preparado con un vehículo que protegerá el compuesto contra liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos, y sistemas de liberación microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etilen vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido polilláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Ver,, p.e., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención puede ser administrado oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) pueden también estar encerrados en una cápsula de gelatina de cáscara blanda o dura, comprimido en tabletas, o incorporado directamente en la dieta del sujeto. Para administración terapéutica oral, los compuestos pueden ser incorporados con excipientes y usados en la forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trozos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes,

obleas, y similares. Para administrar un compuesto de la invención mediante administración diferente a parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o co-administrar el compuesto con un material para evitar su inactivación.

También se pueden incorporar compuestos activos complementarios a las composiciones. En ciertas realizaciones, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención es coformulado con y/o coadministrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son útiles para el tratamiento de trastornos en los cuales la actividad de IL-17 es perjudicial. Por ejemplo, un anticuerpo anti-hIL-17 o porción de anticuerpo de la invención puede ser coformulado y/o coadministrado con uno o más anticuerpos adicionales que se unen a otros objetivos (*p.e.*, anticuerpos que se unen a otras citoquinas o que se unen a moléculas de superficie celular). Adicionalmente, uno o más anticuerpos de la invención se pueden usar en combinación con dos o más de los agentes terapéuticos anteriores. Tales terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosis menores de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diferentes monoterapias.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo a IL-17 o fragmento del mismo está enlazado a un vehículo que extiende la vida media, conocido en la técnica. Tales vehículos incluyen, pero no se limitan a, el dominio Fc, polietilen glicol, y dextrano. Tales vehículso están descritos, p.e., en el Serial US No. 09/428,082 y Publicación PCT publicada No. WO 99/25044, las cuales están aquí incorporadas mediante referencia para cualquier propósito.

En una realización específica, las secuencias de ácido nucleico que codifican un anticuerpo de la invención u otro agente profiláctico o terapéutico de la invención, son administradas para tratar, prevenir, manejar, o aliviar un trastorno o uno o más síntomas del mismo a manera de terapia del gen. La terapia del gen se refiere a terapia realizada mediante la administración a un sujeto de un ácido nucleico expresado o que se puede expresar. En esta realización de la invención, los ácidos nucleicos producen su anticuerpo codificado o agente profiláctico o terapéutico de la invención que media un efecto profiláctico o terapéutico.

Cualquiera de los métodos para la terapia del gen disponibles en la técnica se puede usar de acuerdo con la presente invención. Para revisiones generales de los métodos de terapia del gen, ver Goldspiel et al., 1993, *Clinical Pharmacy*, 12: 488-505; Wu et al., "Delivery systems for gene therapy," *Biotherapy*, 3: 87-95 (1991); Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32: 573-596; Mulligan, *Science*, 260: 926- 932 (1993); y Morgan y Anderson, "Human Gene Therapy," *Ann. Rev. Biochem.*, 62:191-217 (1993); Robinson, C., *Trends Biotechnol.*, 11:155 (1993). Los métodos comúnmente conocidos en la arte de tecnología de ADN recombinante que se pueden usar, están descritos en Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); y Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990). La descripción detallada de varios métodos de terapia del gen están revelados en la publicación de solicitud US No. US 2005/0042664 A1, que está incorporada aquí mediante referencia.

La IL-17 juega un papel crítico en la patología asociada con una variedad de enfermedades que involucran elementos inmunes e inflamatorios. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a,

Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades Relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, anemia perniciosa adquirida; Síndromes coronarios agudos; dolor aguro y crónico (diferentes forma de dolor); Polineuritis Idiopática Aguda; enfermedad inmune aguda asociada con transplante de órgano; enfermedad inmune aguda o crónica asociada con transplante de órgano; Poliradiculoneuropatía desmielinante Inflamatoria, Isquemia aguda; enfermedad hepática aguda; fiebre reumática aguda; mielitid transversa aguda; enfermedad de Addison; síndrome de distrés respiratorio del adulto (agudo); Enfermedad de Still del Adulto; cirrosis alcohólica; daño hepático inducido por alcohol; enfermedades alérgicas; alergia; alopecia; Alopecia areata; enfermedad de Alzheimer; Anafilaxis; espondilitis anquilosante; enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante; Síndrome de Anticuerpo Anti-fosfolípido; Anemia aplástica, Arteriosclerosis; artropatía; asma; enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis; aterosclerosis; alergia atópica; eccema atópico; dermatitis atópica; hipotiroidismo autoinmune atrófico; enfermedad ampollar autoinmune; dermatitis autoinmune; diabetes autoinmune; trastorno autoinmune asociado con infección por Streptococcus;

Enteropatía autoinmune; anemia hemolítica autoinmune; hepatitis autoinmune; pérdida de audición autoinmune; síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS); hipoglicemia mediada autoinmune; miocarditis autoinmune; neutropenia autoinmune; falla ovaria prematura autoinmune; trombocitopenia autoinmune (AITP); enfermedad tiroide autoinmune; uveitis autoinmune; bronquilitis obliterante; enfermedad de Behcet; Blefaritis; Bronquiéctasis; penfigoide ampollar; caquexia; Enfermedad Cardiovascular; síndrome antifosfolípido catastrófico; enfermedad celíaca, espondilosis cervical; clamidia; colestasis; hepatitis activa crónica; neumonía eosinofílica crónica; síndrome de fatiga crónica; enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órgano; isquemia crónica; enfermedades hepáticas crónicas; candidiasis mucocutánea crónica; penfigoide cicatricial; Síndrome clínicamente asilado (CIS) con Riesgo de Esclerosis Múltiple; inmunodeficiencia variada común (hipogamaglobulinemia variable común); enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedad de tejido conectivo; Conjuntivitis; anemia hemolítica positiva de Coombs; trastorno siquiátrico de aparición en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedad de Crohn; hepatitis autoinmune criptogénica; alveolitis fribrosante criptogénica; Dacriocistitis; depresión; dermatitis escleroderma; dermatomiositis; enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis; retinopatía diabética; Diabetes mellitus;; cardiomiopatía dilatada; lupus eritematoso discoide; hernia de disco; prolapso de disco; coagulación intravascular diseminada; hepatitis inducida por fármaco; enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármaco; anemia hemolítica inmune inducida por fármaco, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis; sinovvitis enteropática; Episcleritis; Eritema multiforme; eritema multiforme importante; infertilidad femenina; fibrosis; enfermedad pulmonar fibrótica; penfigoide gestacional; arteritis de célula gigante (GCA); glomerulonefritidas; hipotiroidismo autoinmune goitrous (enfermedad de Hashimoto); síndrome de Goodpasture; artritis gotosa; enfermedad de injerto vs. hospedero (GVHD); enfermedad de Grave; infección por estreptococos del grupo B (GBS); Síndrome de Guillain-Barre (GBS); hemosiderosis asociada con enfermedad pilmonar; Fibre del heno; falla cardíaca; anemia hemolítica; púrpura de Henoch-Schoenlein; Hepatitis B; Hepatitis C; síndrome de Hughes; Corea de Huntingdon; hipertiroidismo; hipoparatiroidismo; leucopenia idiopática; trombocitopenia idiopática; Enfermedad de Parkinson Idiopática; neumonía intersticial idiopática; enfermedad pulmonar idiosincrática; Alergia mediada por IgE; anemia hemolítica inmune; miositis de cuerpo de inclusión;

enfermedades infecciosas; enfermedad inflamatoria ocular infecciosa; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad desmilelinizante inflamatoria, enfermedad cardiáca inflamatoria, enfermedad renal inflamatoria; diabetes mellitas insulino dependiente; neumonitis intersticial; IPF/UIP; Iritis; artritis crónica juvenil; anemia perniciosa juvenil; artritis reumatoide juvenil; enfermedad de Kawasaki; queratitis; queratojuntivitis seca; enfermedad de Kussmaul o Enfermedad de Kussmaul-Meier; Parálisis de Landry; histiocitosis de célula de Langerhan; enfermedad de IgA lineal; Livedo reticularis; artritis de Lyme; enfermedad pulmonar infiltrante linfocítica; Degeneración Macular; infertilidad masculina idiopática o NOS; malignancias; vasculitis microscópica de los riñones; Poliangiitis microscópica; enfermedad pulmonar asociada con tejido conectivo mezclado; Morbus Bechterev; trastornos de neurona motora, penfigoide de membrana mucosa; esclerosis múltiple (todos los subtipos: progresiva primaria, progresiva secundaria, recaída y remisión, etc.); falla de órganos multiples; encefalitis miálgica/Enfermedad de Royal Free; Miastenia grave; Síndrome Mielodisplásico; infarto al miocardio; Miocarditis; síndrome nefrótico; Trastornos de Raíz Nerviosa; Neuropatía; esteatohepatitis no alcohólica; Hepatitis diferente de A y B; Neuritis óptica; rechazo de trasplante de órgano; osteoartritis; Osteólisis; cáncer de ovario; falla ovaria; Pancreatitis; enfermedades Parasíticas; enfermedad de Parkinson; JRA pauciarticular; penfigoide; pénfigo foliáceo; pénfigo vulgar; enfermedad oclusiva de arteria perifpérica (PAOD), enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD); uveítis facogénica; flebitis; poliarteritis nudosa (o periarteritis nudosa), policondritis; polimialgia reumática, poliosis, JRA poliarticular, síndrome de deficiencia poliendocrina, polimiositis; deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II; polimialgia reumática (PMR); enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa; enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria; Síndrome post bombeo; falla ovaria prematura; cirrosis biliar primaria; mixoedema primario; Parkinsonismo primario; colangitis esclerosante primaria; hepatitis esclerosante primaria; vasculitis primaria; cáncer de próstata y rectal y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma); Prostatitis; soriasis; soriasis tipo 1; soriasis tipo 2; artritis soriática; artropatía soriática; hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de tejido conectivo; manifestación pulmonar de poliarteritis nudosa; aplasia de glóbulo rojo puro, insuficiencia adrenal primaria; fibrosis por radiación; artritis reactiva; enfermedad de Reiter; Neuromielitis öptica Recurrente; enfermedad renal NOS; Restenosis; artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial

asociada con artritis reumatoide; enfermedad cardíaca reumática; SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, y osteítis); sarcoidosis; esquizofrenia; síndrome de Schmidt; escleroderma; amiloidosis secundaria; pulmón de shock; escleritis; ciática; Insuficiencia adrenal secundaria; síndrome de sepsis; artritis séptica; choque séptico; artropatía seronegativa; enfermedad de tejido conectivo asociada con silicona; enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjogren; síndrome de Sjórgren; Dermatosis de Sneddon-Wilkinson; autoinmunidad de esperma; espondiloartropatía; espondilitis anquilosante; Síndrome de Stevens-Johnson (SJS); enfermedad de Still; apoplejía; oftalmia simpática; síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; lupus eritematoso sistémico; enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico; esclerosis sistémica; enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica; enfermedad/arteritis de Takayasu; arteritis temporal; enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1; tiroiditis; síndrome de choque tóxico; retinitis toxoplásmico; necrólisis epidérmica tóxica; mielitis Transversa; TRAPS (Síndrome Periódico asociado con receptor tipo 1 del factor de nectrosis de tumor (TNFR)); resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans; reacción alérgica del tipo 1; hepatitis autoinmune del tipo 1 (autoinmune clásica o hepatitis lupoide);hepatitis autoinmune tipo 2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM); Diabetes Tipo II; artropatía colítica ulcerativa; colitis ulcerativa; Urticaria; neumonía intersticial común (UIP); uveítis; enfermedad pulmonar difusa vasculítica; Vasculitis; conjuntivitis Vernal; retinitis viral; vitiligo; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome de VKH); granulomatosis de Wegener; degeneración macular húmeda; curación de heridas; artropatía asociada con yersinia y salmonella.

Los anticuerpos y porción de anticuerpos de la invención se pueden usar para tratar humanos que sufren de enfermedades autoinmunes, en particular aquellas asociadas con inflamaci[on, artritis reumatoide (RA), osteoartritis, soriasis, esclerosis múltiple (MS), y otras enfermedades autoinmunes.

Un anticuerpo, o porción de anticuerpo, de la invención también puede ser administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

En una realización, las enfermedades que se pueden tratar o diagnosticar con las composiciones y m[etodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, cánceres primarios y metastáticos, incluyendo carcinomas de seno, colon, recto, pulmón, orofaríngeo, hipofaríngeo, esófago, estómago, páncreas, hígado, vesícula y ductos biliares, intestino delgado, tracto urinario (incluyendo riñón, vejiga y urotelio), tracto genital femenino (incluyendo cervix, útero, y ovarios así como coriocarcinoma y enfermedad trofoblástica gestational), tracto genital masculino (incluyendo próstata, vesículas seminales, testículos y tumores de célula germinal), glándulas endocrinas (incluyendo las glándulas tiroides, adrenal, y pituitaria), y piel, así como hemangiomas, melanomas, sarcomas (incluyendo aquellos que aparecen del hueso y tejidos blandos así como sarcoma de Kaposi), tumores del cerebro, nervios, ojos, y meninges (incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas, y meningiomas), tumores sólidos que surgen de malignancias hematopoyéticas tales como leucemias, y linfomas (linfomas de Hodgkin's y diferentes a Hodgkin).

En otra realización, un anticuerpo de la invención o porción de unión a antígeno del mismo se usa para tratar cáncer o en la prevención de metástasis de un tumor. Tal tratamiento puede involucrar la administración del anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo solo o en combinación con otro agente terapéutico o tratamiento, tal como radioterapia y/o un agente quimioterapéutico.

Los anticuerpos de la invención, o porciones de unión a antígeno de los mismos, pueden ser combinados con agentes que incluyen, pero no se limitan a, agentes antineoplásicos, radioterapia, quimioterapia tales como agentes alquilantes de ADN, cisplatino, carboplatino, agentes anti-tubulina, paclitaxel, docetaxel, taxol, doxorubicina, gemcitabina, gemzar, antraciclinas, adriamicina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, irinotecan, inhibidores del receptor de tirosina quinasa (p.e., erlotinib, gefitinib), inhibidores de COX-2 (p.e., celecoxib), inhibidores de quinasa, y siRNAs.

Una proteína de unión de la invención también puede ser administrada con uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de varias enfermedades.

Los anticuerpos de la invención, o porciones de unión a antígeno de los mismos, se pueden usar solos o en combinación para tratar tales enfermedades. Se entenderá que los anticuerpos de la invención o porción de unión a antígeno de los mismos, se pueden usar solos o en combinación con un agente adicional, p.e., un agente terapéutico, siendo dicho agente adicional seleccionado por el experto para su propósito previsto. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica por ser útil para tratar la enfermedad o condición que es tratada por el anticuerpo de la presente invención. El agente adicional puede ser también un agente que confiere un atributo benéfico a la composición terapéutica, p.e., un agente que afecta la viscosidad de la composición.

Se entenderá además que las combinaciones que se incluirán en esta invención son aquellas combinaciones útiles para su propósito previsto. Los agentes indicados a continuación son ilustrativos para los propósitos y no pretender ser limitantes. Las combinaciones, que son parte de esta invención, pueden ser los anticuerpos de la presente invención y al menos un agente adicional, p.e., dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede realizar su función prevista.

Las combinaciones preferidas son fármaco(s) anti-inflamatorio(s) no esteroidal(es) también referidos como AINES, que incluyen fármacos como ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son corticosteroides incluyendo prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos del uso de esteroide pueden ser reducidos o incluso eliminados disminuyendo gradualmente la dosis de esteriode requerida cuando se tratan pacientes en combinación con los anticuerpos anti-IL-17 de esta invención. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para artritis reumatoide con los cuales se puede combinar un anticuerpo, o porción de anticuerpo de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: fármaco(s) anti-inflamatorios supresor(es) de citoquina (CSAIDs); anticuerpos contra o antagonistas de las citoquinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Los anticuerpos de la invención, o porciones de unión a antígeno de los mismos, pueden ser combinados con anticuerpos a moléculas de superficie celulas tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45,

CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos incluyendo CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos en la cascada autoinmune e inflamatoria posterior; ejemplos preferidos incluyen antagonistas de TNF como anticuerpos de TNF quiméricos, humanizados o humanos, D2E7, (Publicación PCT No. WO 97/29131), CA2 (Remicade™), CDP 571, y receptores de TNF p55 o p75 solubles, derivados de los mismos, (p75TNFR1gG (Enbrel™) o p55TNFR1gG (Lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE); igualmente inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de Interleucina-1, IL-1RA etc.) pueden ser efectivos por la misma razón. Otras combinaciones incluyen Interleucina 11. Ya otra combinación incluye actores claves de la respuesta autoinmune que pueden actuar en paralelo con, dependientes de o en conjunto con la función de IL-17. Ya otra combinación preferida son los inhibidores anti-CD4 no depletores. Ya otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la ruta co-estimuladora de CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) incluyendo anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonísticos.

Los anticuerpos de la invención, o porciones de unión a antígeno de los mismos, también pueden ser combinados con agentes, tales como metotrexato, 6-MP, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina/hidroxicloroquina, pencilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, cocicina, corticosteroides (orales, inhalados y de inyección local), agonistas del adrenoreceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifen, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, AINEs, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tal como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adensosina, agentes antitrombóticos, inhibidores de complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF-α o IL-1 (p.e., IRAK, NIK, IKK , p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE), inhibidores de la señalización de célula T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, enhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina, receptores de citoquina solubles y derivados de los mismos (p.e., receptores de TNF p55 o p75 soluble y los derivados p75TNFRIgG (Enbrel™ y p55TNFRIgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas anti-inflamatorias (p.e., IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxicloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, metilprednisolona acetato, tiomalato de oro y sodio, aspirina, triamcinolona acetonida, propoxifeno napsilato/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolac, diclofenaco sodio, oxaprozina, oxycodona hcl, hidrocodona bitartrato/apap, diclofenaco sodio/misoprostol, fentanilo, anakinra, recombinante humano, tramadol hcl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofen, alendronato sodio, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, glucosamina sulf/condroitina, amitriptilina hcl, sulfadiazina, oxicodona hcl/acetaminofen, olopatadina hcl, misoprostol, naproxeno sodio, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-18, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, y Mesopram. Las combinaciones preferidas incluyen metotrexato o leflunomida y en casos de artritis moderada o severa, ciclosporina.

Agentes adicionales no limitantes que se pueden usar en combinación con una proteína de unión para tratar la artritis reumatoide (RA) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: fármaco(s) anti-inflamatorio(s) no esteroidal(es) (AINEs); fármaco(s) anti-inflamatorio(s) no esteroidal(es) supresores de citoquina (CSAIDs); CDP-571/BAY-10-3356 (anticuerpo anti-TNFα; Celltech/Bayer); cA2/infliximab (anticuerpo anti-TNFα quimérico; Centocor); 75 kdTNFR-IgG/etanercept (proteína de fusión de receptor de TNF-IgG de 75 kD; Immunex; ver *p.e., Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A); 55 kdTNF-IgG (proteína de fusión de receptor de TNF-IgG de de 55 kD; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (anticuerpo anti-CD4 primatizado no depletor; IDEC/SmithKline; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1995) Vol. 38, S185); DAB 486-IL-2 y/o DAB 389-IL-2 (proteínas de fusión de IL-2; Seragen; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1993) Vol. 36, 1223); Anti-Tac (anti-IL-2Rα humanizado; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (citoquina anti-inflamatoria; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; IL-10 recombinante, citoquina anti-inflamatoria; DNAX/Schering); agonistas de IL-4;

IL-10 y/o IL-4 (p.e., anticuerpos agonistas); IL-1RA (antagonista del receptor de IL-1; Synergen/Amgen); anakinra (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (proteína de unión a TNF soluble; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S284; *Amer. J. Physiol. - Heart y Circulatory Physiology* (1995) Vol. 268, pp. 37-42); R973401 (inhibidor de fosfodiesterasa Tipo IV; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S282); MK-966 (inhibidor de COX-2; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S81); Iloprost (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S82); metotrexato; talidomida (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S282) y fármacos relacionados con talidomida (p.e., Celgen); leflunomida (anti-inflamatorio e inhibidor de citoquina; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S131; *Inflammation Research* (1996) Vol. 45, pp. 103-107); ácido tranexámico (inhibidor de la activación de plasminógeno; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S284); T-614 (inhibidor de citoquina; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S282); prostaglandina E1 (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S282); Tenidap (fármaco anti-inflamatorio no esteroidal; ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S280); Naproxeno (fármaco anti-inflamatorio no esteroidal; ver p.e., *Neuro Report* (1996) Vol. 7, pp. 1209-1213); Meloxicam (fármaco anti-inflamatorio no esteroidal); Ibuprofeno (fármaco anti-inflamatorio no esteroidal); Piroxicam (fármaco anti-inflamatorio no esteroidal); Diclofenaco (fármaco anti-inflamatorio no esteroidal); Indometacina (fármaco anti-inflamatorio no esteroidal); Sulfasalazina (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S281); Azatioprina (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S281); inhibidor de ICE (inhibidor de la enzima convertidora de interleucina-1β); inhibidor de zap-70 y/o lck (inhibidor de la tirosina quinasa zap-70 o lck); inhibidor de VEGF y/o inhibidor de VEGF-R (inhibidores del factor de crecimiento celular vascular endotelial o receptor del factor de crecimiento celular vascular endotelial; inhibidores de angiogénesis); fármacos anti-inflamatorio corticosteroides (p.e., SB203580); inhibidores de TNF-convertasa; anticuerpos anti-IL-12; anticuerpos anti-IL-18; interleucina-11 (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S296); interleucina-13 (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S308); inhibidores de interleucina-17 (ver p.e., *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, No. 9 (complemento), S120); oro; penicilamina;

cloroquina; clorambucil; hidroxicloroquina; ciclosporina; ciclofosfamida; irradiación linfoide total; globulina anti-timocito; anticuerpos anti-CD4; CD5-toxinas; péptidos administrados oralmente y colágeno; lobenzarit disódico; Agentes Reguladores de Citoquina (CRAs) HP228 . y HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); oligo-deoxinucleótidos fosforotiodato en contrasentido ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); receptor 1 de complemento soluble (TP10; T Cell Sciences, Inc.); prednisona; orgoteína; glicosaminoglicano polisulfato; minociclina; anticuerpos anti-IL2R; lípidos marinosy botánicos (ácidos grasos de pescado y semilla de planta; ver p.e., *DeLuca et al.* (1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21:759-777); auranofina; fenilbutazona; ácido meclofenámico; ácido flufenámico; globulina inmune intravenosa; zileuton; azaribina; ácido micofenólico (RS-61443); tacrolimus (FK-506); sirolimus (rapamicina); amiprilosa (terafectina); cladribina (2-clorodesoxiadenosina); metotrexato; inhibidores de bcl-2 (ver Bruncko, Milan et al., Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(4), 641-662); y agentes moduladores inmunes antivirales.

En una realización, la proteína de unión o porción de unión a antígeno de la misma, es administrada en combinación con uno de los siguientes agentes para el tratamiento de artritis reumatoide (RA): inhibidor de molécula pequeña de KDR, inhibidor de molécula pequeña de Tie-2; metotrexato; prednisona; celecoxib; ácido fólico; sulfato de hidroxicloroquina; rofecoxib; etanercept; infliximab; leflunomida; naproxeno; valdecoxib; sulfasalazina; metilprednisolona; ibuprofeno; meloxicam; acetato de metilprednisolona; tiomalato de oro y sodio; aspirina; azatioprina; triamcinolona acetonida; propxifeno napsilato/apap; folato; nabumetona; diclofenaco; piroxicam; etodolac; diclofenaco sodio; oxaprozina; oxicodona hcl; hidrocodona bitartrato/apap; diclofenaco sodio/misoprostol; fentanil; anakinra, recombinante humana; tramadol hcl; salsalato; sulindac; cianocobalamina/fa/piridoxina; acetaminofen; alendronato sodio; prednisolona; sulfato de morfina; clorhidrato de lidocaína; indometacina; sulfato de glucosamina/condroitina; ciclosporina; amitriptilina hcl; sulfadiazina; oxicodona hcl/acetaminofen; olopatadina hcl; misoprostol; naproxeno sodio; omeprazol; micofenolato mofetil; ciclofosfamida; rituximab; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-IG; IL-18 BP; IL-12/23; anti-IL 18; anti-IL 15; BIRB-796; SCIO-469; VX-702; AMG-548; VX-740; Roflumilast; IC-485; CDC-801; y mesopram.

Ejemplos no limitantes de agentes terapeuticos para la enfermedad inflamatoria del intestino con los cuales una proteína de unión de la invención se puede combinar, incluyen los siguientes: budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; mAbs anti-IL-1β; mAbs anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos a o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Los anticuerpos de la invención, o porciones de unión a antígeno de los mismos, pueden ser combinados con anticuerpos a moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos. Los anticuerpos de la invención, o porciones de unión a antígeno de los mismos, también se pueden combinar con agentes, tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, AINEs, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tal como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores de complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización mediante citoquinas proinflamatorias tales como TNFα o IL-1 (p.e., IRAK, NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de la enzima convertidora de TNFα, inhibidores de la señalización de célula T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquina solubles y derivados de los mismos (p.e., receptores de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (p.e.,IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ) e inhibidores de bcl-2.

Ejemplos de agentes terapeuticos para la enfermedad de Crohn con los cuales se puede combinar una proteína de unión incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, Adalimumab (Publicación PCT No. WO 97/29131; HUMIRA®), CA2 (REMICADE), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, inhibidores (p75TNFRIgG (ENBREL®) y p55TNFRIgG (LENERCEPT™)) e inhibidores de PDE4. Los anticuerpos de la invención, o

porciones de unión a antígeno de los mismos, pueden ser combinados con corticosteroides, por ejemplo, budenosida y dexametasona. Las proteínas de unión de la invención o porciones de unión a antígeno de las mismas, también pueden ser combinadas con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico y olsalazina, y agentes que interfieren con la síntesis o acción de las citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra. Los anticuerpos de la invención o porción de unión a antígeno de los mismos también se pueden usar con inhibidores de la señalización de célula T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa 6-mercaptopurinas. Las proteínas de unión de la invención, o porciones de unión a antígeno de las mismas, se pueden combinar con IL-11. Las proteínas de unión de la invención, o porciones de unión a antígeno de las mismas, se pueden combinar con mesalamina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, metilprednisolona succinato de sodio, difenoxilato/sulfato atrop, clorhidrato de loperamida, metotrexato, omeprazol, folato, ciprofloxacina/agua con dextrosa, hidrocodona bitartrato/apap, clorhidrato de tetraciclina, fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, clorhidrato de ciprofloxacina, sulfato de hiosciamina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de midazolam, oxicodona hcl/acetaminofen, clorhidrato de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprim, celecoxib, policarbofil, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida disódica, fosfato de codeína/apap, colesevelam hcl, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, metilprednisolona, natalizumab e interferon-gamma.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple (MS) con los cuales se pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguentes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferon-β1a (AVONEX; Biogen); interferon-β1b (BETASERON; Chiron/Berlex); interferon α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon-α (Alfa Wassermann/J&J), interferon β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; COPAXONE; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; clabribina; anticuerpos a o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos y sus

receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-23, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Proteínas de unión de la invención pueden ser combinadas con anticuerpos a moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Las proteínas de unión de la invención, también pueden ser combinadas con agentes, tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolaro mofetil, leflunomida, AINEs, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tal como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adensosina, agentes antitrombóticos, inhibidores de complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNFα o IL-1 (p.e., IRAK, NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización de célula T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquina solubles y derivados de los mismos (p.e., receptores de TNF p55 o p75 solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (p.e., IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ) e inhibidores de bcl-2.

Ejemplos de agentes terapéuticos para esclerosis múltiple con los cuales se pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen interferon-β, por ejemplo, IFNβ1a y IFNβ1b; copaxona, corticosteroides, inhibidores de caspasa, por ejemplo inhibidores de caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF, y anticuerpos a ligando de CD40 y CD80.

Las proteínas de unión de la invención también pueden ser combinadas con agentes, tales como alemtuzumab, dronabinol, Unimed, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliproden, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinabidol, una-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas del receptor de quimioquina, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada con liposoma), THC.CBD (agonista canabinoide) MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo del receptor anti-IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4

(por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de gamma interferon, agonistas de IL-4.

Ejemplos no limitantes de agentes terapeuticos para Angina con los cuales se pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, succinato de metoprolol, atenolol, tartrato de metoprolol, besilato de amlodipina, clorhidrato de diltiazem, dinitrato de isosorbida, bisulfato de clopidogrel, nifedipina, atorvastatina calcio, cloruro de potasio, furosemida, simvastatina, verapamil hcl, digoxin, propranolol clorhidrato, carvedilol, lisinopril, espironolactona, hidroclorotiazida, enalapril maleato, nadolol, ramipril, enoxaparin sodio, heparina sodio, valsartan, clorhidrato de sotalol, fenofibrato, ezetimibe, bumetanida, losartan potasio, lisinopril/hidroclorotiazida, felodipina, captopril, bisoprolol fumarato.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para Espondilitis anquilosante con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenaco y misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, Sulfasalazina, Metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, etanercept, infliximab.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para Asma con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: albuterol, salmeterol/fluticasona, montelukast sodio, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, salmeterol xinafoato, levalbuterol hcl, albuterol sulfato/ipratropio, prednisolona fosfato de sodio, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato de sodio, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna del virus de la influenza, metilprednisolona, trihidrato de amoxicilina, flunisolida, inyección de alergia, cromolin sodio, clorhidrato de fexofenadina, flunisolida/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacina, dispositivo de ayuda inhalador, guaifenesina, dexametasona fosfato de sodio, moxifloxacina hcl, doxiciclina hiclato, guaifenesina/d-metorfan, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, mometasona furoato, salmeterol

xinafoato, benzonatato, cefalexin, pe/hidrocodona/clorfenir, cetirizina hcl/pseudoefed, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/seudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sodio, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, sulfato de metaproterenol.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para EPOC con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: sulfato de albuterol/ipatropio, bromuro de ipatropio, salmeterol/fluticasona, albuterol, salmeterol xinafoato, fluticasone propionato, prednisona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato de sodio, montelukast sodio, budesonida, fumarato de formoterol, triamcinolona acetonida, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, beclometasona dipropionato, levalbuterol hcl, flunisolida, ceftriaxona sodio, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, metaproterenol sulfato, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, TgAAT, Cilomilast, Roflumilast.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para VHC con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: Interferon-alfa-2a, Interferon-alfa-2b, Interferon-alfa con1, Interferon-alfa-n1, interferon-alfa-2a pegilada, interferon-alfa-2b pegilada, ribavirina, Peginterferon alfa-2b + ribavirina, ácido Ursodesoxicólico, Ácido Glicirrícico, Timalfasina, Maxamina, VX-497 y cualquier compuesto que se use para tratar VHC mediante intervención con los siguentes objetivos: polimerasa de VHC, proteasa de VHC, helizasa de VHC, IRES (sitio de entrada de ribosoma interno) de VHC.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para Fibrosis Pulmonar Idiopática con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, albuterol, colcicina, sulfato de albuterol, digoxina, gama interferon, metilprednisolona sod succ, lorazepam, furosemida, lisinopril, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipatropio, actinomicina d, alteplasa, propionato de

fluticasona, levofloxacina, sulfato de metaproterenol, sulfato de morfina, oxicodona hcl, cloruro de potasio, triamcinolona acetonida, tacrolimus anhidro, calcio, interferon-alfa, metotrexato, micofenolato mofetil, Interferon-gamma-1β.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para Infarto al miocardio con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, metoprolol tartrato, enoxaparina sodio, heparina sodio, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, metoprolol succinato, warfarina sodio, lisinopril, isosorbida mononitrato, digoxin, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, enalapril maleato, torsemida, retavasa, losartan potasio, quinapril hcl/mag carb, bumetanida, alteplasa, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, tirofiban hcl m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartan, valsartan, propranolol clorhidrato, fosinopril sodio, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolin sodio, sulfato de atropina, ácido aminocapróico, espironolactona, interferon, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato sodio, dobutamina hcl, alprazolam, pravastatina sodio, atorvastatina calcio, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimibe/simvastatina, avasimibe, cariporida.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para soriasis con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: inhibidor de molécula pequeña de KDR, inhibidor de molécula pequeña de Tie-2, calcipotrieno, clobetasol propionato, triamcinolona acetonida, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, betametasona diprop aumentado, fluocinolona acetonida, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, mometasono furoato, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, hidrocortisona valerato, flurandrenolida, úrea, betametasona, clobetasol propionato/emoll, fluticasona propionato, azitromicina, hidrocortisona, formula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de hulla, diflorasona diacetato, etanercept folato, ácido láctico, metoxsalen, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, pantalla solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de hulla, alquitrán de hulla / ácido salicílico, alquitrán de hulla / ácido salicílico /azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral /aceite de ricino

/na lact, aceite mineral / aceite de cacahuete, petróleo /isopropil miristato, psoralen, ácido salicílico, jabón /tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporinae, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para Artritis Soriática con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentado, infliximab, metotrexato, folato, triamcinolona acetonida, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco sodio, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetin sodio, calcipotrieno, ciclosporinae, diclofenaco sodio/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato de oro y sodio, hidrocodona bitartrato/apap, ibuprofeno, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, efalizumab e inhibidores de bcl-2.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para Restenosis con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, Zotarolimus, acetaminofen.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para Ciática con los cuales de pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: hidrocodona bitartrato/apap, rofecoxib, ciclobenzaprina hcl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona hcl/acetaminofen, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, tramadol hcl/acetaminofen, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenaco sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, ketorolac trometamina, indometacina, acetaminofen, diazepam, nabumetona, oxicodona hcl, tizanidina hcl, diclofenaco sódico/misoprostol, propoxifeno napsilato/apap, asa/oxicod/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, tramadol hcl, etodolac, propoxifeno, amitriptilina hcl, carisoprodol/codeína fos/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina, temazepam.

Ejemplos de agentes terapéuticos para SLE (Lupus) en los cuales se pueden combinar las proteínas de unión de la invención incluyen los siguientes: AINEs, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; anti-malaria, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; Citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolaro mofetil, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept. Las proteínas de unión de la invención, también pueden ser combinadas con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra. Las proteínas de unión de la invención también se pueden usar con inhibidores de la señalización de célula T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; o moléculas que se dirigen a moléculas de activación de célula T, por ejemplo, anticuerpos de la familia CTLA-4-IgG o anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Las proteínas de unión de la invención pueden ser combinadas con IL-11 o anticuerpos anti-citoquina, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFNg), o anticuerpos del receptor anti-receptor, por ejemplo, anticuerpo del receptor anti-IL-6 y anticuerpos a moléculas de superficie de célula B. Los anticuerpos de la invención o porción de unión a antígeno de los mismos también se pueden usar con LJP 394 (abetimus), agentes que depletan o inactivan las células B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), linfostat-B (anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, Adalimumab (Publicación PCT No. HUMIRA®), CA2 (REMICADE®), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL®) y p55TNFRIgG (LENERCEPT®)) e inhibidores de bcl-2, porque se ha demostrado que la sobre expression de bcl-2 en ratones transgénicos causa un fenotipo del tipo lupus (ver Marquina, Regina et al., Journal of Immunology (2004), 172(11), 7177-7185), por lo tanto se espera que la inhibición tenga efectos terapéuticos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir una "cantidad terapéuticamente efectiva" o una "cantidad profilácticamente efectiva" de una proteína de unión de la invención. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y por

períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión puede ser determinada por un experto en la técnica y puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo, y peso del individuo, y la capacidad de la proteína de unión para producir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es una en la cual cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo, o porción de anticuerpo, es superado por los efectos terapéuticos benéficos. Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a dosis y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Típicamente, como se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en un estado temprano de enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

Los regímenes de dosis pueden ser ajustados para proveer la respuesta deseada óptima (p.e., una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas en el tiempo o la dosis puede ser proporcionalmente reducida o aumentada de acuerdo a las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente vejatoso formula composiciones parenterales en formas de dosis unitarias para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa aquí se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a ser tratados; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención son dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico o profiláctico particular a ser logrado, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de compuestos tales como un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Se notará que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y severidad de la condición a ser aliviada. Se entenderá además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación deben ser ajustados en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y

que los rangos de dosificación indicados aquí son solamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada.

Diagnóstico

La revelación presente también provee aplicaciones diagnósticas. Esto se aclara adicionalmente a continuación. Los anticuerpos que se unen a IL-17 y/o IL-17F de la invención se pueden emplear en cualquiera de una variedad de formatos para detectar IL-17 y/o IL-17F in vivo, in vitro, o ex vivo (p.e., en células o tejidos que han sido obtenidos de un individuo viviente, sometidos a un procedimiento, luego regresados al individuo). Las DVD-Igs de la invención ofrecen la ventaja adicional de ser capaces de unirse a un apítopo de IL-17 así como otros antígenos o epítopos en varios formatos de ensayo de diagnóstico y detección.

I. Método de Ensayo

La presente revelación también provee un método para determinar la presencia, cantidad o concentración de una IL-17, o un fragmento de la misma, ("analito") en una muestra de preuba usando al menos una proteína de unión anti-IL-17 o porción de unión a antígeno de la misma, incluyendo una DVD-Ig, como se describió aquí. Se puede usar en el método cualquier ensayo adecuado como se conoce en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, inmunoensayo, tal como inmunoensayo en emparedado (p.e., inmunoensayos de emparedado de monoclonal, policlonal y/o de DVD-Ig o cualquier variación del mismo (p.e., monoclonal/DVD-Ig, DVD-Ig/policlonal, etc.), incluyendo detección de radioisótopo (radioinmunoensayo (RIA)) y detección de enzimas (inmunoensayo de enzimas (EIA) o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) (p.e., ensayos de ELISA Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN))), inmunoensayo de inhibición competitiva (p.e., delantera y reversa), inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA), técnica de inmunoensayo multiplicado por enzimas (EMIT), transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia (BRET), y ensayo quimiloluminiscente homogéneo, etc. En un ensayo basado en SELDI, un reactivo de captura que se une específicamente a un analito (o un fragmento del mismo) de interés está unido a la superficie de una sonda de espectrometría de masas, tal como un arreglo de chip de proteína pre-activado.

El analito (o un fragmento del mismo) es luego capturado específicamente en el biochip, y el analito capturado (o un fragmento del mismo) es detectado mediante espectrometría de masas. Alternativamente, el analito (o un fragmento del mismo) puede ser eluido del reactivo de captura y detectado mediante MALDI tradicional (deserción/ionización láser asistida por matriz) o mediante SELDI. Un inmunoensayo de micropartícula quimioluminiscente, en particular uno que emplea el analizador automático ARCHITECT® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), es un ejemplo de un inmunoensayo preferido.

Los métodos bien conocidos en la técnica para recolectar, manipular y procesar orina, sangre, suero y plasma, y otros fluidos corporales, se usan en la práctica de la presente revelación, por ejemplo, cuando se emplea una proteína de unión anti-IL-17 como la aquí descrita como un reactivo de inmunodiagnóstico y/o en un kit de inmunoensayo de analito. La muestra de prueba puede comprender mitades adicionales además del analito de interés, tales como anticuerpos, antígenos, haptenos, hormonas, fármacos, enzimas, receptores, proteínas, péptidos, polipéptidos, oligonucleótidos y/o polinucleótidos. Por ejemplo, la muestra puede ser una muestra de sangre entera obtenida de un sujeto. Puede ser necesario o deseado que una muestra de prueba, particularmente sangre entera, sea tratada antes del inmunoensayo aquí descrito, p.e., con un reactivo de pretratamiento. Incluso en casos en donde el pretratamiento no es necesario (p.e., la mayoría de las muestras de orina), el pretratamiento puede hacerse opcionalmente (p.e., como parte de un régimen sobre una plataforma comercial).

reactivo de pretratamiento puede ser cualquier reactivo apropiado para uso con el inmunoensayo y los kits de la invención. El pretratamiento comprende opcionalmente: (a) uno o más solventes (p.e., metanol y etilen glicol) y opcionalmente sal, (b) uno o más solventes y sal, y opcionalmente, detergente, (c) detergente, o (d) detergente y sal. Los reactivos de pretratamiento son conocidos en la técnica, y tal pretratamiento se puede emplear, p.e., como se usa para los ensayos sobre analizadores Abbott TDx, AxSYM®, y ARCHITECT® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), como se describe en la literatura (ver, p.e., Yatscoff et al., Abbott TDx Monoclonal Antibody Assay Evaluated for Measuring Cyclosporine in Whole Blood, Clin. Chem. 36: 1969-1973 (1990), y Wallemacq et al., Evaluation of the New AxSYM Cyclosporine Assay: Comparison with TDx Monoclonal Whole Blood

and EMIT Cyclosporine Assays, Clin. Chem. 45: 432-435 (1999)), y/o como están disponibles comercialmente. Adicionalmente, el pretratamiento puede hacerse como se describe en la Pat. U.S. de Abbott No. 5,135,875; Publicación de Patente Europea No. 0 471 293; Publicación PCT No. WO 2008/082984; y Publicación de Solicitud de Patente US No. 2008/0020401 (incorporada mediante referencia en su totalidad para sus enseñanzas con respecto al pretratamiento). El reactivo de pretratamiento puede ser un agente heterogéneo o un agente homogéneo.

Con el uso de un reactivo de pretratamiento heterogéneo, el reactivo de pretratamiento precipita la proteína de unión a analito (p.e., proteína que se puede unir a un analito o un fragmento del mismo) presente en la muestra. Tal paso de pretratamiento comprende remover cualquier proteína de unión a analito separando la proteína de unión a analito precipitada del sobrenadante de la mezcla formada mediante la adición del agente de pretratamiento a la muestra. En tal ensayo, el sobrenadante de la mezcla ausente de cualquier proteína de unión se usa en el ensayo, procediendo directamente al paso de captura del anticuerpo.

Con el uso de un reactivo de pretratamiento homogéneo no hay tal paso de separación. La mezcla entera de la muestra de prueba y el reactivo de pretratamiento son contactados con un compañero de unión específico marcado para el analito (o un fragmento del mismo), tal como un anticuerpo anti-analito marcado (o un fragmento antigénicamente reactivo del mismo). El reactivo de pretratamiento empleado para tal ensayo es típicamente diluido en la mezcla de muestra de prueba pretratada, ya sea antes o durante la captura por parte del primer compañero de unión específica. A pesar de tal dilución, una cierta cantidad del reactivo de pretratamiento aún está presente (o permanece) en la mezcla de muestra de prueba durante la captura. De acuerdo con la invención, el compañero de unión específica marcado puede ser una DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo).

En un formato heterogéneo, después que la muestra de prueba es obtenida de un sujeto, se prepara una primera mezcla. La mezcla contiene la muestra de prueba que es evaluada para un analito (o un fragmento del mismo) y un primer compañero de unión específico, en donde el primer

compañero de unión específico y cualquier analito contenido en la muestra de prueba forman un complejo primer compañero de unión específico-analito. Preferiblemente, el primer compañero de unión específica es un anticuerpo anti-analito o un fragmento del mismo. El primer compañero de unión específica puede ser una DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo) aquí descrito. El orden en el cual la muestra de prueba y el primer compañero de unión específica se agregan para formar la mezcla no es crítico. Preferiblemente, el primer compañero de unión específica es inmovilizado sobre una fase sólida. La fase sólida usada en el inmunoensayo (para el primer compañero de unión específica y, opcionalmente, el segundo compañero de unión específica) pueden ser cualquier fase sólida conocida en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, una partícula magnética, una perla, una tubo de prueba, una placa microtituladora, una cubeta, una membrana, una molécula de andamiaje, una película, un papel filtro, un disco y un chip.

Después que se forma la mezcla que contiene el complejo primer compañero de unión específica-analito, cualquier analito no unido es removido del complejo usando cualquier técnica conocida en el arte. Por ejemplo, el analito no unido puede ser removido mediante lavado. En forma deseada, sin embargo, el primer compañero de unión específica está presente en exceso de cualquier analito presente en la muestra de prueba, de forma que el analito que está presente en la muestra de prueba está enlazado por el primer compañero de unión específica.

Después de remover cualquier analito no unido, se agrega un segundo compañero de unión específica a la mezcla para formar un complejo primer compañero de unión específica-analito-segundo compañero de unión específica. El segundo compañero de unión específica es prefeiblemente un anticuerpo anti-analito que se une a un epítopo sobre el analito que difiere del epítopo en el analito unido por el primer compañero de unión específica. Más aún, también preferiblemente, el segundo compañero de unión específica es marcado con o contiene un marcador detectable aquí descrito. El segundo compañero de unión específica puede ser una DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante de la misma) aquí descrita.

Se puede usar cualquier marcador detectable adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, el marcador detectable pueder ser un marcador radioactivo (tal como ^{3}H, ^{125}I, ^{35}S, ^{14}C, ^{32}P, y ^{33}P), un marcador enzimático (tal como peroxidada de rábano picante, peroxidada alcalina, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, y similares), un marcador quimioluminiscente (tal como ésteres de acridinio, tioésteres, o sulfonamidas; luminol, isoluminol, ésteres de fenantridinio, y similares), un marcador fluorescente (tal como fluoresceína (p.e., 5-fluoresceína, 6-carboxifluoresceína, 3'6-carboxifluoresceína, 5(6)-carboxifluoresceína, 6-hexacloro-fluoresceína, 6-tetraclorofluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, y similares)), rodamina, ficobiliproteínas, R-ficoeritrina, puntos cuánticos (p.e., selenida de cadmio tapado con sulfuro de zinc), un marcador termométrico, o un marcador de reacción en cadena de inmuno-polimerasa. Una introducción a marcadores, procedimientos de marcado y detección de marcadores se encuentra en Polak y Van Noorden, Introduction to Immunocytochemistry, 2nd ed., Springer Verlag, N.Y. (1997), y en Haugland, Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (1996), que es un manual combinado y catálogo publicado por Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon. Un marcador fluorescente se puede usar en FPIA (ver, p.e., Patentes U.S. Nos. 5,593,896, 5,573,904, 5,496,925, 5,359,093, y 5,352,803). Se puede usar un compuesto de acridinio como un marcador detectable en un ensayo quimioluminiscente homogéneo o heterogéneo (ver, p.e., Adamczyk et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 1324-1328 (2006); Adamczyk et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4: 2313-2317 (2004); Adamczyk et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 14: 3917-3921 (2004); y Adamczyk et al., Org. Lett. 5: 3779-3782 (2003)).

Un compuesto de acridinio preferido es una acridinio-9-carboxamida. Los métodos para preparar acridinio 9-carboxamidas se describen en Mattingly, J. Biolumin. Chemilumin. 6: 107-114 (1991); Adamczyk et al., J. Org. Chem., 63: 5636-5639 (1998); Adamczyk et al., Tetrahedron, 55: 10899-10914 (1999); Adamczyk et al., Org. Lett., 1: 779-781 (1999); Adamczyk et al., Bioconjugate Chem., 11: 714-724 (2000); Mattingly et al., In Luminescence Biotechnology: Instruments and Applications; Dyke, K. V. Ed.; CRC Press: Boca Raton, pp. 77–105 (2002); Adamczyk et al., Org. Lett., 5: 3779-3782 (2003); y Patentes US Nos. 5,468,646, 5,543,524 y 5,783,699. Otro compuesto de acridinio preferido es un aril éster de acridinio-9-carboxilato. Un ejemplo de un aril éster de acridinio-9-carboxilato es 10-metil-9-

(fenoxicarbonil)acridinio fluorosulfonato (disponible en Cayman Chemical, Ann Arbor, MI). Métodos para preparar aril ésteres de acridinio 9-carboxilato se describen en McCapra et al., Photochem. Photobiol., 4: 1111-21 (1965); Razavi et al., Luminescence, 15: 245-249 (2000); Razavi et al., Luminescence, 15: 239-244 (2000); y Patente US No. 5,241,070. Detalles adicionales con respecto al aril ester acridinio-9-carboxilato y su uso se indican en US 2008-0248493.

Los ensayos quimioluminiscentes (p.e., usando acridinio descrito anteriormente u otro agente quimioluminiscente) se pueden realizar de acuerdo con los métodos descritos en Adamczyk et al., Anal. Chim. Acta, 579(1): 61-67 (2006). Aunque se puede usar cualquier formato de ensayo adecuado, un quimioluminómetro de microplaca (Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN) permite el ensayo de múltiples muestras de pequeños volúmenes rápidamente.

El orden en el cual se agregan la muestra de prueba y compañeros(s) de unión específica para formar la mezcla para ensayo quimioluminiscente no es crítico. Si el primer compañero de unión específica está marcado detectablemente con un agente quimioluminiscente tal como un compuesto de acridinio, se forman los complejos primer compañero de unión específica-analito marcados detectablemente. Alternativamente, si se usa un segundo compañero de unión específica y el segundo compañero de unión específica está marcado detectablemente con un agente quimioluminiscente tal como un compuesto de acridinio, se forman los complejos primer compañero de unión específica-analito-segundo compañero de unión específica marcados detectablemente. Cualquier compañero de unión específica no unido, ya sea marcado o no marcado, puede ser removido de la mezlca usando cualquier técnica conocida en el arte, tal como lavado.

Se puede generar peróxido de hidrógeno in situ en la mezcla o puede ser proveído o proporcionado a la mezcla (p.e., siendo la fuente del peróxido de hidrógeno uno o más amortiguadores u otras soluciones que son conocidas por contener peróxido de hidrógeno) antes, simultáneamente con, o después de la adición de un compuesto de acridinio descrito anteriormente. El peróxido de hidrógeno puede ser generado in situ de varias formas como sería obvio para el experto en la técnica.

A la adición simultánea o posterior de al menos una solución básica a la muestra, se genera una señal detectable, a saber, una señal quimioluminiscente, indicadora de la presencia de analito. La solución básica contiene al menos una base y tiene un pH mayor o igual a 10, preferiblemente, mayor o igual a 12. Ejemplos de soluciones básicas incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y bicarbonato de calcio. La cantidad de solución básica agregada a la muestra depende de la concentración de la solución básica. Con base en la concentración de la solución básica, un experto en la técnica puede fácilmente determinar la cantidad de solución básica a agregar a la muestra.

La señal quimioluminiscente que es generada puede ser detectada usando técnicas de rutina conocidas por los expertos en la técnica. Con base en la intensidad de la señal generada, se puede cuantificar la candidad de analito en la muestra. Específicamente, la cantidad de analito en la muestra es proporcional a la intensidad de la señal generada. La cantidad de analito presente puede ser cuantificada comparando la cantidad de luz generada con una curva estándar para analito o por comparación con un estándar de referencia. La curva estándar puede ser generada usando diluciones o soluciones seriales de concentraciones conocidas de analito mediante espectroscopía de masas, métodos gravimétricos, y otras técnicas conocidas en el arte. Aunque lo anterior se describe con énfasis en el uso de un compuesto de acridinio como el agente quimioluminiscente, el experto puede fácilmente adaptar esta descripción para uso de otros agentes quimioluminiscentes.

Los inmunoensayos de analito pueden generalmente ser conducidos usando cualquier formato conocido en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, formato de emparedado. Específicamente, en un formato de inmunoensayo, se emplean al menos dos anticuerpos para separar y cuantificar el analito, tales como analito humano, o un fragmento del mismo en una muestra. Más específicamente, los al menos dos anticuerpos se unen a diferentes epítopos en un analito (o un fragmento del mismo) formando un complejo inmune, que es referido como un "emparedado." Generalmente, en los inmunoensayos,

uno o más anticuerpos pueden ser usados para capturar el analito (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba (estos anticuerpos son frecuentemente referidos como un anticuerpo de "captura" o anticuerpos de "captura") y se pueden usar uno o más anticuerpos para unirse a un marcador detectable (a saber, cuantificable) al emparedado (estos anticuerpos son frecuentemente referidos como el "anticuerpo de detección", los "anticuerpos de detección", el "conjugado", o los "conjugados"). Así, en el contexto de un formato de inmunoensayo en emparedado, una DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo) aquí descrito se puede usar como un anticuerpo de captura, un anticuerpo de detección, o ambos. Por ejemplo, una DVD-Ig que tiene un dominio que se puede unir a un primer epítopo en un analito (o un fragmento del mismo), se puede usar como un anticuerpo de captura y/o otra DVD-Ig que tiene un dominio que se puede unir a un segundo epítopo en un analito (o un fragmento del mismo) se puede usar como un anticuerpo de detección. En este aspecto, una DVD-Ig que tiene un primer dominio que se puede unir a un primer epítopo en un analito (o un fragmento del mismo) y un segundo dominio que se puede unir a un segundo epítopo en un analito (o un fragmento del mismo) se puede usar como un anticuerpo de captura y/o un anticuerpo de detección. Alternativamente, una DVD-Ig que tiene un primer dominio que se puede unir a un epítopo en un primer analito (o un fragmento del mismo) y un segundo dominio que se puede unir a un epítopo en un segundo analito (o un fragmento del mismo) se puede usar como un anticuerpo de captura y/o un anticuerpo de detección para detectar, y opcionalmente cuantificar, dos o más analitos. En el caso que un analito pueda estar presente en una muestra en más de una forma, tal como forma monomérica y una forma dimérica/multimérica, las cuales pueden ser homoméricas o heteroméricas, una DVD-Ig que tiene un dominio que se puede unir a un epítopo que es solamente expuesto a la forma monomérica y otra DVD-Ig que tiene un dominio que se puede unir a un epítopo en una parte diferente de una forma dimérica/multimérica, se pueden usar como anticuerpos de captura y/o anticuerpos de detección, permitiendo así la detección, y cuantificación opcional, de diferentes formas en un analito dado. Adicionalmente, el empleo de DVD-Igs con afinidades diferenciales dentro de una sola DVD-Ig y/o entre DVD-Igs puede proporcionar una ventaja de avidez. En el contexto de los inmunoensayos aquí descritos, puede ser generalmente útil o deseable incorporar uno o más enlazantes dentro de la estructura de una DVD-Ig. Cuando está presente, óptimamente el enlazante debe ser de

suficiente longitud o flexibilidad estructural para permitir la unión de un epítopo por los dominios internos así como la unión de otro epítopo por los dominios externos. En este aspecto, si una DVD-Ig se puede unir a dos analitos diferentes, y un analito es más grande que el otro, de manera deseada, el analito más grande es unido por los dominios exteriores.

Generalmente hablando, una muestra que es evaluada para (por ejemplo, se sospecha que contiene) una proteína de IL-17 (o un fragmento de la misma) puede ser contactada con al menos un anticuerpo de captura (o anticuerpos) y al menos un anticuerpo de detección (que puede ser un segundo anticuerpo de detección o un tercer anticuerpo de detección, o incluso un anticuerpo sucesivamente numerado, p.e., como cuando el anticuerpo de captura y/o detección comprende múltiples anticuerpos) ya sea simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Por ejemplo, la muestra de prueba puede ser primero contactada con al menos un anticuerpo de captura y luego (secuencialmente) con al menos un anticuerpo de detección. Alternativamente, la muestra de prueba puede ser primero contactada con al menos un anticuerpo de detección y luego (secuencialmente) con al menos un anticuerpo de captura. En ya otra alternativa, la muestra de prueba puede ser contactada simultáneamente con un anticuerpo de captura y un anticuerpo de detección.

En el formato de ensayo en emparedado, una muestra que se sospecha que contiene IL-17 (o un fragmento de la misma) es primero contactada con al menos una primera proteína de unión de captura (p.e., anticuerpo IL-17) bajo condiciones que permiten la formación de un primer complejo proteína de unión/IL-17. Si se usa más de una proteína de unión de captura, se forma un primer complejo proteína de unión de captura/IL-17 que comprende dos o más proteínas de unión de captura. En un ensayo de emparedado, las proteínas de unión, p.e., preferiblemente, la al menos una proteína de unión de captura, se usan en cantidades de exceso molar de la cantidad máxima de analito de IL-17 (o un fragmento del mismo) esperado en la muestra de prueba. Por ejemplo, se pueden usar de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 1 mg de anticuerpo por mL de amortiguador (p.e., amortiguador de recubrimiento de micropartícula).

Los inmunoensayos de inhbición competitivos, que a menudo son usados para medir analitos pequeños porque se requiere la unión por solamente un anticuerpo, comprenden formatos secuenciales y clásicos. En un inmunoensayo de inhibición competitivo secuencial una proteína de unión a IL-17 es recubierta en un pozo de una placa microtituladora u otro soporte sólido. Cuando la muestra que contiene la IL-17 es agregada al pozo, la IL-17 se une a la proteína de unión de captura. Después de lavado, se agrega al pozo una cantidad conocida de IL-17 marcada (p.e., biotina o peroxidada de rábano picante (HRP)). Un sustrato para el marcador enzimático es necesario para generar una señal. Un ejemplo de un sustrato adecuado para HRP es 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB). Después de lavado, la señal generada por el analito marcado es medida y es inversamente proporcional a la cantidad de IL-17 en la muestra. En un inmunoensayo de inhibición competitiva clásico, una proteína de unión a IL-17 es recubierta en un soporte sólido (p.e., un pozo de una placa microtituladora). Sin embargo, a diferencia del inmunoensayo de inhibición competitiva secuencial, la muestra y la IL-17 marcada son agregadas al pozo al mismo tiempo. Cualquier IL-17 en la muestra compite con IL-17 marcada para la unión a la proteína de unión de captura. Después de lavado, la señal generada por la IL-17 marcada es medida y es inversamente proporcional a la cantidad de IL-17 en la muestra.

Opcionalmente, antes de contactar la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión de captura (por ejemplo, el primer anticuerpo de capruta), la al menos una proteína de unión de captura se puede unir a un soporte sólido, lo que facilita la separación del primer complejo proteína de unión/IL-17 (o un fragmento del mismo) de la muestra de prueba. El sustrato al cual la proteína de unión de captura está enlazado puede ser cualquier soporte sólido o fase sólida que facilita la separación del complejo anticuerpo de captura-analito de la muestra.

Ejemplos incluyen un pozo de una placa, tal como una placa microtituladora, un tubo de prueba, un gel poroso (p.e., gel de sílice, agarosa, dextrano, o gelatina), una película polimérica (p.e., poliacrilamida), perlas (p.e., perlas de poliestireno o perlas magnéticas), una tira de un filtro/membrana (p.e., nitrocelulosa o nylon), micropariculas (p.e., partículas de látex, micropartículas magnetizables (p.e., micropartículas que tienen óxido férrico o núcleos de óxido de cromo y recubrimientos homo o heteropoliméricos y radios

de aproximadamente 1-10 micrones). El sustrato puede comprender un material poroso adecuado con una afinidad superficial adecuada para unirse a antígenos y suficiente porosidad para permitir el acceso de los anticuerpos de detección. Generalmente se prefiere un material microporoso, aunque se puede usar un material gelatinoso en un estado hidratado. Tales sustratos porosos están preferiblemente en la forma de láminas que tienen un espesor de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 mm, preferiblemente aproximadamente 0.1 mm. Aunque el tamaño de poro puede variar bastante, el tamaño de poro es preferiblemente de aproximadamente 0.025 a aproximadamente 15 micrones, más preferiblemente de aproximadamente 0.15 a aproximadamente 15 micrones. La superficie de tales sustratos puede ser activada mediante procesos químicos que causan enlace covalente de un anticuerpo al sustrato. Se produce unión irreversible, generalmente por adsorción mediante fuerzas hidrofóbicas, del antígeno o el anticuerpo al sustrato; alternativamente, se puede usar un agente de acoplamiento químico u otro medio para unir covalentemente el anticuerpo al sustrato, siempre y cuando tal unión no interfiera con la capacidad del anticuerpo para unirse al analito. Alternativamente, el anticuerpo puede estar unido con micropartículas, las cuales han sido previamente recubiertas con estreptavidina (p.e., DYNAL® Magnetic Beads, Invitrogen, Carlsbad, CA) o biotina (p.e., usando micropartículas recubiertas con estreptavidina Power-BindTM-SA-MP (Seradyn, Indianapolis, IN)) o anticuerpos monoclonales específicos de anti-especie. Si es necesario, el sustrato puede ser derivatizado para permitir reactividad con varios grupos funcinales en el anticuerpo. Tal derivatización requiere el uso de ciertos agentes de acoplamiento, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, anhídrido maléico, N-hidroxisuccinimida, y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida. Si se desea, uno o más reactivos de captura, tales como anticuerpos (o fragmentos de los mismos), cada uno de los cuales es específico para analito(s), pueden estar unidos a fases sólidas en diferentes ubicaciones físicas o dirigibles (p.e., tal como en una configuración de un biochip (ver, p.e., Pat. U.S. No. 6,225,047; Publicación PCT No. WO 99/51773; Patente US No. 6,329,209; Publicación PCT No. WO 00/56934; y Patente US No. 5,242,828). Si el reactivo de captura está unido a una sonda de espectrometría de masas como el soporte sólido, la cantidad de analito unida a la sonda puede ser detectada mediante espectrometría de masas láser de ionización desorción. Alternativamente, una columna sencilla puede ser empacada con diferentes perlas, que son derivatizadas con uno o más

reactivos de captura, capturando así el analito en un solo lugar (ver, tecnologías derivatizadas de anticuerpo basadas en perlas, p.e., la tecnología xMAP de Luminex (Austin, TX)).

Después que la muestra de prueba que es ensayada para analito (o un fragmento del mismo) es contactada con el al menos un anticuerpo de captura (por ejemplo, el primer anticuerpo de captura), la mezcla es incubada con el fin de permitir la formación de un primer complejo anticuerpo (o múltiples anticuerpos)-analito (o un fragmento del mismo). La incubación se puede realizar a un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 10.0, a una temperatura de aproximadamente 2°C a aproximadamente 45°C, y por un período de al menos aproximadamente un (1) minuto a aproximadamente dieciocho (18) horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 minutos, lo más preferido por aproximadamente 4 a aproximadamente 18 minutos. El inmunoensayo aquí descrito puede ser conducido en un paso (significa que la muestra de prueba, al menos un anticuerpo de captura y al menos un anticuerpo de detección son todos adicionados secuencialmente o simultáneamente en un recipiente de reacción) o en más de un paso, tal como dos pasos, tres pasos, etc.

Después de la formación del complejo (primer o múltiple) anticuerpo de captura/analito (o un fragmento del mismo), el complejo es entonces contactado con al menos un anticuerpo de detección bajo condiciones que permiten la formación de un complejo anticuerpo de captura (primero o múltiple/analito (o un fragmento del mismo)/segundo anticuerpo de detección). Aunque se tituló por claridad como el "segundo" anticuerpo (p.e., segundo anticuerpo de detección), de hecho, cuando se usan múltiples anticuerpos para captura y/o detección, el al menos un anticuerpo de detección puede ser el segundo, tercero, cuarto, etc. anticuerpo usado en el inmunoensayo. Si el complejo anticuerpo de captura/analito (o un fragmento del mismo) es contactado con más de un anticuerpo de detección, entonces se forma un complejo anticuerpo de captura (primero o múltiple)/analito (o un fragmento del mismo)/anticuerpo de detección (múltiple). Como con el anticuerpo de captura (p.e., el primer anticuerpo de captura), cuando el al menos un anticuerpo de detección (p.e., segundo y cualquiera posterior) es contactado con el complejo anticuerpo de captura/analito (o un fragmento del mismo), se requiere un período de incubación bajo condiciones similares a las descritas anteriormente

para la formación del complejo anticuerpo de captura (primero o múltiple)/analito (o un fragmento del mismo)/anticuerpo de detección (segundo o múltiple). Preferiblemente, al menos un anticuerpo de detección contiene un marcador detectable. El marcador detectable se puede unir al al menos un anticuerpo de detección (p.e., el segundo anticuerpo de detección) antes de, simultáneamente con, o después de la formación del complejo anticuerpo de captura (primero o múltiple)/analito (o un fragmento del mismo)/anticuerpo de detección (segundo o múltiple). Se puede usar cualquier marcador detectable conocido en la técnica (ver discusión anterior, incluyendo las referencias de Polak y Van Noorden (1997) y Haugland (1996)).

El marcador detectable puede estar unido a los anticuerpos ya sea directamente o mediante un agente de acoplamiento. Un ejemplo de un agente de acoplamiento que se puede usar es EDAC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, clorhidrato), que está disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Otros agentes de acoplamiento que se pueden usar son conocidos en la técnica. Los métodos para unión de un marcador detectable a un anticuerpo son conocidos en la técnica. Adicionalmente, se pueden comprar o sinterizar muchos marcadores detectables que ya contienen grupos finales que facilitan el acomplamiento del marcador detectable al anticuerpo, tal como CPSP-Acridinio éster (p.e., 9-[N-tosil-N-(3-carboxipropil)]-10-(3-sulfopropil)acridinio carboxamida) o SPSP-Acridinio éster (p.e., N10-(3-sulfopropil)-N-(3-sulfopropil)-acridinio-9-carboxamida).

El complejo anticuerpo de captura (primero o múltiple)/analito/anticuerpo de detección (segundo o múltiple) puede ser, pero no tiene que ser separado del resto de la muestra de prueba antes de la cuantificación del marcador. Por ejemplo, si el al menos un anticuerpo de captura (p.e., el primer anticuerpo de captura) está unido a un soporte sólido, tal como un pozo o una perla, la separación puede ser realizada quitando el fluido (de la muestra de prueba) del contacto con el soporte sólido. Alternativamente, si el al menos primer anticuerpo de captura está unido a un soporte sólido, este puede ser contactado simultáneamente con la muestra que contiene analito y el al menos uno segundo anticuerpo de detección para formar un complejo primer (múltiple) anticuerpo/analito/segundo (múltiple) anticuerpo, seguido por la remoción del fluido (muestra de prueba) de contacto con el soporte sólido. Si

el al menos un primer anticuerpo de captura no está unido a un soporte sólido, entonces el complejo anticuerpo de captura (primero o múltiple)/analito/anticuerpo de detección (segundo o múltiple) no tiene que ser removido de la muestra de prueba para cuantificación de la cantidad del marcador.

Después de la formación del complejo anticuerpo de captura/analito/anticuerpo de detección marcado (p.e., el complejo primer anticuerpo de captura/analito/segundo anticuerpo de detección), se cuantifica la cantidad de marcador en el complejo usando técnicas conocidas en el arte. Por ejemplo, si se usa un marcador enzimático, el complejo marcado reacciona con un sustrato para el marcador que produce una reacción cuantificable tal como el desarrollo de color. Si el marcador es un marcador radioactivo, el marcador es cuantificado usando medios apropiados, tales como un contador de cintilación. Si el marcador es un marcador fluorescente, el marcador es cuantificado estimulando el marcador con una luz de un color (que es conocido como la "longitud de onda de excitación") y detectando otro color (que es conocido como la "longitud de onda de emisión") que es emitido por el marcador en respuesta a la estimulación. Si el marcador es un marcador quimioluminiscente, el marcador es cuantificado detectando la luz emitida ya sea visualmente o usando luminómetros, película de rayos X, película fotográfica de alta velocidad, una cámara CCD, etc. Una vez la cantidad de marcador en el complejo ha sido cuantificada, se determina la concentración de analito o un fragmento del mismo en la muestra de prueba por medios apropiados, tales como mediante el uso de una curva estándar que ha sido generada usando diluciones seriales de analito o un fragmento del mismo de concentración conocida. Además de usar diluciones seriales de analito o un fragmento del mismo, se puede generar la curva estándar gravimétricamente, mediante espectroscopia de masas y mediante otras técnicas conocidas en el arte.

En un ensayo de micropartícula quimioluminiscente que emplea el analizador ARCHITECT®, el pH diluyente conjugado debe ser de aproximadamente 6.0 +/- 0.2, el amortiguador de recubrimiento de micropartícula debe ser mantenido a aproximadamente temperatura ambiente (p.e., de aproximadamente 17 a aproximadamente 27 °C), el pH del amortiguador de recubrimiento de micropartícula debe ser de

aproximadamente 6.5 +/- 0.2, y el pH del diluyente de micropartícula debe ser de aproximadamente 7.8 +/- 0.2. Los sólidos son preferiblemente de menos de aproximadamente 0.2%, tal como menos de aproximadamente 0.15%, menos de aproximadamente 0.14%, menos de aproximadamente 0.13%, menos de aproximadamente 0.12%, o menos de aproximadamente 0.11%, tal como aproximadamente 0.10%.

FPIAs son principios de inmunoensayo de unión competitivos. Un compuesto marcado fluorescentemente, cuando es excitado por una luz linealmente polarizada, emitirá fluorescencia que tiene un grado de polarización inversamente proporcional a su velocidad de rotación. Cuando un complejo trazador fluorescentemente marcado-anticuerpo es excitado por una luz linealmente polarizada, la luz emitida permanence altamente polarizada porque se restringe la rotación del fluoróforo entre el tiempo en que la luz es absorbida y el tiempo en que la luz es emitida. Cuando un compuesto trazador "libre" (p.e., un compuesto que no está unido a un anticuerpo) es excitado mediante luz linealmente polarizada, su rotación es mucho más rápida que la del conjugado trazador-anticuerpo correspondiente producido en un inmunoensayo de unión competitivo. Los FPIAs son ventajosos sobre los RIAs en cuanto a que no hay sustancias radioactivas que requieren manejo y disposición especial. En adición, los FPIAs son ensayos homogéneos que pueden realizarse fácilmente y rápidamente.

En vista de lo anterior, se provee un método para determinar la presencia, cantidad o concentración de analito (o un fragmento del mismo) en una muestra de prueba. El método comprende ensayar la muestra de prueba para un analito (o un fragmento del mismo) mediante un ensayo (i) que emplea (i') al menos uno de un anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo que puede unir a un analito, un variante de un anticuerpo que se puede unir a un analito, un fragmento de un variante de un anticuerpo que se puede unir a un analito, y una DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo) que se puede unir a un analito, y (ii') al menos un marcador detectable y (ii) que comprende comparar una señal generada por el marcador detectable como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración de analito (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba a con señal generada como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración de analito (o un fragmento del mismo) en un control o

calibrador. El calibrador es opcionalmente parte de una serie de calibradores, en los cuales cada uno de los calibradores difiere de los otros calibradores por la concentración de analito.

El método puede comprender (i) contactar la muestra de prueba con al menos un primer compañero de unión específica para analito (o un fragmento del mismo) seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo que se puede unir a un analito, un variante de un anticuerpo que se puede unir a un analito, un fragmento de un variante de un anticuerpo que se puede unir a un analito, y una DVD-Ig (o un fragmento, un varianto, o un fragmento de un variante del mismo) que se puede unir a un analito con el fin de formar un complejo primer compañero de unión específica/analito (o fragmento del mismo), (ii) contactar el complejo primer compañero de unión específica/analito (o fragmento del mismo) con al menos un segundo compañero de unión específica para analito (o fragmento del mismo) seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-analito marcado detectablemente, un fragmento de un anticuerpo anti-analito marcado detectablemente que se puede unir a un analito, un variante de un anticuerpo anti-analito marcado detectablemente que se puede unir al analito, un fragmento de un variante de anticuerpo anti-analito marcado detectablemente que se puede unir a analito, y una DVD-Ig marcada detectablemente (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo) con el fin de formar un complejo primer compañero de unión específica/analito (o fragmento del mismo)/segundo compañero de unión específica, y (iii) determinar la presencia, cantidad o concentración de analito en la muestra de prueba mediante la detección o medida de la señal generada por el marcador detectable en el complejo primer compañero de unión específica/analito (o fragmento del mismo)/segundo compañero de unión específica formado en (ii). Se puede preferir un método en el cual al menos un primer compañero de unión específica para analito (o un fragmento del mismo) y/o al menos un segundo compañero de unión específica para analito (o un fragmento del mismo) es una DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo) como se describe aquí.

Alternativamente, el método puede comprender contactar la muestra de prueba con al menos un primer compañero de unión específica para analito de IL-17 (o un fragmento del mismo) seleccionado del grupo que consiste de un

anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo que se puede unir a un analito, un variante de un anticuerpo que se puede unir a un analito, un fragmento de un variante de un anticuerpo que se puede unir a un analito, y una DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante de la misma) y simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, contactar la muestra de prueba con al menos un segundo compañero de unión específica, que puede competir con el analito (o un fragmento del mismo) para unión al al menos un primer compañero de unión específica y que es seleccionado del grupo que consiste de un analito marcado detectablemente, un fragmento de analito marcado detectablemente que se puede unir al primer compañero de unión específica, un variante de analito marcado detectablemente que se puede unir al primer compañero de unión específica, y un fragmento de un variante de analito marcado detectablemente que se puede unir al primer compañero de unión específica. Cualquier IL-17 (o un fragmento de la misma) presente en la muestra de prueba y el al menos un segundo compañero de unión específica compiten entre sí para formar un complejo primer compañero de unión específica/analito (o fragmento del mismo) y un complejo primer compañero de unión específica/segundo compañero de unión específica, respectivamente. El método comprende además determinar la presencia, cantidad o concentración de analito en la muestra de prueba mediante la detección o medida de la señal generada por el marcador detectable en el complejo primer compañero de unión específica/segundo compañero de unión específica formado en (ii), en donde la señal generada por el marcador detectable en el complejo primer compañero de unión específica/segundo compañero de unión específica es inversamente proporcional a la cantidad o concentración de analito en la muestra de prueba.

Los métodos anteriores pueden además comprender el diagnóstico, pronósitco o valoración de la eficacia de un tratamiento terapéutico/profiláctico de un paciente de quien se obtuvo la muestra de prueba. Si el método comprende además valorar la eficacia de un tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente de quien se obtuvo la muestra de prueba, el método comprende además opcionalmente modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente según se necesite para mejorar la eficacia. El método puede ser adaptado para uso en un sistema automatizado o un sistema semi-automatizado.

Con respecto a los métodos de ensayo (y kit de los mismos), puede ser posible emplear anticuerpos anti-analito disponibles comercialmente o métodos para la producción de anti-analito descritos en la literatura. Proveedores comerciales de varios anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, CA), GenWay Biotech, Inc. (San Diego, CA), y R&D Systems (RDS; Minneapolis, MN).

Generalmente se puede emplear un nivel predeterminado como un punto de referencia contra el cual evaluar los resultados obtenidos al ensayar una muestra de prueba para analito o un fragmento del mismo, p.e., para detectar enfermedad o riesgo de enfermedad. Generalmente, al hacer tal comparación se obtiene el nivel predeterminado corriendo un ensayo particular un número de veces suficiente y bajo condiciones apropiadas de forma que se puede hacer un enlace o asociación de presencia, cantidad o concentación de analito con un estado o punto final particular de una enfermedad, trastorno o condición o con indicios clínicos particulares. Típicamente, el nivel predeterminado es obtenido con ensayos de sujetos de referencia (o poblaciones de sujetos). El analito medido puede incluir fragmentos del mismo, productos de degradación del mismo, y/o productos de clivado enzimático del mismo.

En particular, con respecto a un nivel predeterminado empleado para monitorear la progresión y/o tratamiento de enfermedad, la cantidad o concentración de analito o un fragmento del mismo puede permanecer "sin cambio", "favorable" (o "favorablemente alterada"), o "desfavorable" (o "desfavorablemente alterada"). "Elevada" o "aumentada" se refiere a una cantidad o una concentración en una muestra de prueba que es mayor que un nivel o rango típico o normal (p.e., nivel predeterminado), o es mayor que otro nivel o rango de referencia (p.e., muestra anterior o de línea basal). El término "disminuida" o "reducida" se refiere a una cantidad o una concentración en una muestra de prueba que es menor que un nivel o rango típico o normal (p.e., nivel predeterminado), o es menor que otro nivel o rango de referencia (p.e., muestra anterior o de línea basal). El término "alterada" se refiere a una cantidad o una concentración en una muestra que es alterada (aumentada o disminuida) sobre un nivel o rango típico o normal (p.e., nivel predeterminado), o sobre otro nivel o rango de referencia (p.e., muestra anterior o de línea basal).

El nivel o rango típico o normal para analito se define de acuerdo con la práctica estándar. Debido a que los niveles de analito en algunos caos sera muy bajo, se considerará que un nivel llamado alterado o alteración ha ocurrido cuando existe cualquier cambio neto comparado con el nivel o rango típico o normal, o nivel o rango de referencia, que no puede ser explicado por error experimental o variación de muestra. Así, el nivel medido en una muestra particular sera comparado con el nivel o rango de niveles determinados en muestras similares de un sujeto llamado normal. En este contexto, un "sujeto normal" es un individuo sin enfermedad detectable, por ejemplo, y un paciente o población "normal" (algunas veces llamados "control") son los que, por ejemplo, no exhiben enfermedad detectable, respectivamente. Adicionalmente, dado que un analito no se encuentra rutinariamente a un alto nivel en la mayoría de la población humana, se puede considerar un "sujeto normal" a un individuo sin cantidad o concentración de analito aumentada o incrementada detectable sustancial, y un paciente o población "normal" (algunas veces llamada "control") es una que no exhibe cantidad o concentración de analito aumentada o incrementada detectable sustancial. Un "sujeto aparentemente normal" es uno en el cual el analito no ha sido o está siendo valorado actualmente. Se dice que el nivel de analito es "elevado" cuando el analito normalmente no es detectado (p.e., el nivel normal es zero, o dentro de un rango de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 percentiles de poblaciones normales), pero es detectado en una muestra de prueba, así como cuando el analito está presente en la muestra de prueba a un nivel más alto de lo normal. Así, inter alia, la revelación provee un método para detectar un sujeto que tiene, o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o condició particular. El método de ensayo también puede involucrar el ensayo de otros marcadores y similares.

En consecuencia, los métodos aquí descritos también se pueden usar para determinar si un sujeto tiene o no o está en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o condición dada. Específicamente, tal método puede comprender los pasos de:

(a) determinar la concentración o cantidad en una muestra de prueba de un sujeto de IL-17 (o un fragmento de la misma) (p.e., usando los métodos aquí descritos, o métodos conocidos en la técnica); y

(b) comparar la concentración o cantidad de IL-17 (o un fragmento de la misma) determinada en el paso (a) con un nivel predeterminado, en donde, si la concentración o cantidad de analito determinada en el paso (a) es favorable con respecto a un nivel predeterminado, entonces se determina que el sujeto no tiene o está en riesgo para una enfermedad, trastorno o condición dada. Sin embargo, si la concentración o cantidad de IL-17 determinada en el paso (a) es desfavorable con respecto al nivel predeterminado, entonces se determina que el sujeto tiene o está en riesgo de una enfermedad, trastorno o condición dada.

Adicionalmente, se provee aquí un método para monitorear la progresión de la enfermedad en un sujeto. Óptimamente, el método comprende los pasos de:

(a) determinar la concentración o cantidad de IL-17 en una muestra de prueba de un sujeto;

(b) determinar la concentración o cantidad de IL-17 en una muestra de prueba posterior del sujeto; y

(c) comparar la concentración o cantidad de analito determinada en el paso (b) con la concentración o cantidad de IL-17 determinada en el paso (a), en donde si la concentración o cantidad determinada en el paso (b) no cambia o es desfavorable cuando se compara con la concentración o cantidad de IL-17 determinada en el paso (a), entonces se determina que la enfermedad en el sujeto ha continuado, progresado o empeorado. Por comparación, si la concentración o cantidad de IL-17 determinada en el paso (b) es favorable cuando se compara con la concentración o cantidad de IL-17 determinada en el paso (a), entonces se determina que la enfermedad en elsujeto no ha continuado, ha remitido o mejorado.

Opcionalmente, el método comprende además comparar la concentración o cantidad de analito IL-17 determinada en el paso (b), por ejemplo, con un nivel predeterminado. Adicionalmente, opcionalmente el

método comprende tratar al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas por un período de tiempo si la comparación muestra que la concentración o cantidad de analito determinada en el paso (b), por ejemplo, está desfavorablemente alterada con respecto al nivel predeterminado.

Still further, the methods can be used to monitor treatment en un sujeto receiving treatment with one o more composiciones farmacéuticas. Specifically, such methods involve providing a first test sample from a subject before the subject has been administered one o more composiciones farmacéuticas. Aún adicionalmente, los métodos se pueden usar para monitorear el tratamiento en un sujeto que recibe tratamiento con una o más composiciones farmacéuticas. Específicamente, tales métodos involucran proveer una primera muestra de prueba de un sujeto antes de que al sujeto se le haya administrado una o más composiciones farmacéuticas. Luego se determina la concentración o cantidad de IL-17 en una primera muestra de prueba de un sujeto (p.e., usando los métodos descritos aquí o conocidos en la técnica). Luego se determina la concentración o cantidad de IL-17, opcionalmente la concentración o cantidad de IL-17 es entonces comparada con un nivel predeterminado. Si la concentración o cantidad de IL-17 determinada en la primera muestra es menor que el nivel predeterminado, entonces el sujeto no estratado con una o más composiciones farmacéuticas. Sin embaro, si la concentración o cantidad de IL-17 determinada en la primera muestra de prueba es mayor que el nivel predeterminado, entonces el sujeto es tratado con una o más composiciones farmacéuticas por un período de tiempo. El período de tiempo que el sujeto es tratado con una o más composiciones farmacéuticas puede ser determinado por el experto en la técnica (por ejemplo, el período de tiempo puede ser de aproximadamente siete (7) días a aproximadamente dos años, preferiblemente de aproximadamente catorce (14) días a aproximadamente un (1) año).

Durante el curso de tratamiento con una o más composiciones farmacéuticas, segunda y posteriores muestras de prueba son entonces obtenidas del sujeto. El número de muestras de prueba y el tiempo en el cual se obtienen dichas muestras de prueba del sujeto no son críticos. Por ejemplo, una segunda muestra de prueba podría obtenerse siete (7) días después de la primera administración al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas, una tercera muestra de prueba podría obtenerse dos (2) semanas después de

la primera administración al sujeto de una o más composiciones farmacéuticas, una cuarta muestra de prueba podría obtenerse tres (3) semanas después de la primera administración al sujeto de una o más composiciones farmacéuticas, una quinta muestra de prueba podría obtenerse cuatro (4) semanas después de la primera administración al sujeto de una o más composiciones farmacéuticas, etc.

Después que se obtiene la segunda y posterior muestra de prueba del sujeto, se determina la concentración o cantidad de analito IL-17 en la segunda o posterior muestra de prueba (p.e., usando los métodos aquí descritos o conocidos en la técnica). La concentración o cantidad de IL-17 determinada en cada una de la segunda y posterior muestras de prueba es entonces comparada con la concentración o cantidad de analito determinada en la primera muestra de prueba (p.e., la muestra de prueba que fue originalmente opcionalmente comparada con el nivel predeterminado). Si la concentración o cantidad de IL-17 determinada en el paso (c) es favorable comparada con la concentración o cantidad de analito determinada en el paso (a), entonces se determina que la enfermedad en el sujeto se ha descontinuado, retrocedido o mejorado, y el sujeto debe continuar siendo administrado con la una o las composiciones farmacéuticas del paso (b). sin embargo, si la concentración o cantidad determinada en el paso (c) no cambia o es desfavorable cuando se compara con la concentración o cantidad de analito determinada en el paso (a), entonces se determina que la enfermedad en el sujeto ha continuado, progresado o empeorado, y el sujeto debe ser tratado con una concentración más alta de una o más composiciones farmacéuticas administradas al sujeto en el paso (b) o el sujeto debe ser tratado con una o más composiciones farmacéuticas que sean diferentes de la una o más composiciones farmacéuticas administradas al sujeto en el paso (b). Específicamente, el sujeto puede ser tratado con una o más composiciones farmacéuticas que sean diferentes de la una o más composiciones farmacéuticas que el sujeto había recibido previamente para disminuir o bajar el nivel de analito del sujeto.

Generalmente, para ensayos en los cuales se puede hacer pruebas de repetición (p.e., monitoreas la progresión de la enfermedad y/o respuesta a tratamiento), se obtiene una muestra de prueba segunda o posterior en un período de tiempo desúés de haber obtenido la primera muestra de prueba del sujeto. Específicamente, se puede obtener una segunda muestra de prueba

del sujeto minutos, horas, días, semanas o años después de haber obtenido la primera muestra de prueba del sujeto. Por ejemplo, la segunda muestra de prueba se puede obtener del sujeto en un período de tiempo de aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 19 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 21 semanas, aproximadamente 22 semanas, aproximadamente 23 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 25 semanas, aproximadamente 26 semanas, aproximadamente 27 semanas, aproximadamente 28 semanas, aproximadamente 29 semanas, aproximadamente 30 semanas, aproximadamente 31 semanas, aproximadamente 32 semanas, aproximadamente 33 semanas, aproximadamente 34 semanas, aproximadamente 35 semanas, aproximadamente 36 semanas, aproximadamente 37 semanas, aproximadamente 38 semanas, aproximadamente 39 semanas, aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 41 semanas,

aproximadamente 42 semanas, aproximadamente 43 semanas, aproximadamente 44 semanas, aproximadamente 45 semanas, aproximadamente 46 semanas, aproximadamente 47 semanas, aproximadamente 48 semanas, aproximadamente 49 semanas, aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 51 semanas, aproximadamente 52 semanas, aproximadamente 1.5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2.5 años, aproximadamente 3.0 años, aproximadamente 3.5 años, aproximadamente 4.0 años, aproximadamente 4.5 años, aproximadamente 5.0 años, aproximadamente 5.5. años, aproximadamente 6.0 años, aproximadamente 6.5 años, aproximadamente 7.0 años, aproximadamente 7.5 años, aproximadamente 8.0 años, aproximadamente 8.5 años, aproximadamente 9.0 años, aproximadamente 9.5 años o aproximadamente 10.0 años después de obtener la primera muestra de prueba del sujeto.

Cuando se usa para monitorear la progresión de la enfermedad, el ensayo anterior se puede usar para monitorear la progresión de la enfermedad en sujetos que sufren de condiciones agudas. Las condiciones agudas, también conocidas como condiciones de cuidado crítico, se refieren a enfermedades agudas que amenazan la vida u otras condiciones médicas críticas que involucran, por ejemplo, el sistema cardiovascular o sistema excretor. Típicamente, las condiciones de cuidado crítico se refieren a aquellas condiciones que requieren intervención médica aguda en un escenario de hospital (incluyendo, pero sin limitarse a, la sala de emergencias, la unidad de cuidado intensivo, centro de trauma, u otro escenario de cuidado emergente) o administración por un paramédico u otro personal médico del campo. Para las condiciones de cuidado crítico, el monitoreo repetido se hace generalmente dentro de un marco de tiempo más corto, a saber, minutos, horas o días (p.e., aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas,

aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o aproximadamente 7 días), y y el ensayo inicial así mismo se hace generalmente dentro de un marco de tiempo más corto, p.e., aproximadamente minutos, horas o días de la aparición de la enfermedad o condición.

Los ensayos también pueden usarse para monitorear la progresión de enfermedad en sujetos que sufren de condiciones crónicas o no agudas. Las condiciones de cuidado no crítico o no agudas se refieren a condiciones diferentes a enfermedad aguda, que amenaza la vida u otras condiciones médicas críticas que involucran, por ejemplo, el sistema cardiovascular y/o sistema excretor. Típicamente, las condiciones no agudas incluyen aquellas de tiempo de duración más largo o crónicas. Para condiciones no agudas, el monitoreo repetido se hace con un marco de tiempo más largo, p.e., horas, días, semanas, meses o años (p.e., aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 17 semanas,

aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 19 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 21 semanas, aproximadamente 22 semanas, aproximadamente 23 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 25 semanas, aproximadamente 26 semanas, aproximadamente 27 semanas, aproximadamente 28 semanas, aproximadamente 29 semanas, aproximadamente 30 semanas, aproximadamente 31 semanas, aproximadamente 32 semanas, aproximadamente 33 semanas, aproximadamente 34 semanas, aproximadamente 35 semanas, aproximadamente 36 semanas, aproximadamente 37 semanas, aproximadamente 38 semanas, aproximadamente 39 semanas, aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 41 semanas, aproximadamente 42 semanas, aproximadamente 43 semanas, aproximadamente 44 semanas, aproximadamente 45 semanas, aproximadamente 46 semanas, aproximadamente 47 semanas, aproximadamente 48 semanas, aproximadamente 49 semanas, aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 51 semanas, aproximadamente 52 semanas, aproximadamente 1.5 años, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2.5 años, aproximadamente 3.0 años, aproximadamente 3.5 años, aproximadamente 4.0 años, aproximadamente 4.5 años, aproximadamente 5.0 años, aproximadamente 5.5. años, aproximadamente 6.0 años, aproximadamente 6.5 años, aproximadamente 7.0 años, aproximadamente 7.5 años, aproximadamente 8.0 años, aproximadamente 8.5 años, aproximadamente 9.0 años, aproximadamente 9.5 años o aproximadamente 10.0 años), y y generalmente el ensayo inicial así mismo, se hace dentro de un marco de tiempo más largo, p.e., aproximadamente horas, días, meses o años de la aparición de la enfermedad o condición.

Adicionalmente, los ensayos anteriores se pueden realizar usando una primera muestra de prueba obtenida de un sujeto en donde la primera muestra de prueba es obtiene de una fuente, tal como orina, suero o plasma. Opcionalmente, los ensayos anteriores pueden ser entonces repetidos usando una segunda muestra de prueba obtenida del sujeto, donde la segunda muestra de prueba se obtiene de otra fuente. Por ejemplo, si la primera muestra de prueba fue obtenida de orina, la segunda muestra de prueba puede ser obtenida de suero o plasma. Los resultados obtenidos de los

ensayos usando la primera muestra de prueba y la segunda muestra de prueba pueden ser comparados. Se puede usar la comparación para evaluar el estado de una enfermedad o condición en el sujeto.

Más aún, la presente revelación también se relaciona con métodos para determinar si un sujeto predispuesto a, o que sufre de una enfermedad, trastorno o condición dada, se beneficiará del tratamiento. En particular, la revelación se relaciona con métodos y productos de diagnóstico de analito acompañante. Así, el método para "monitorear el tratamiento de enfermedad en un sujeto" aquí descrito también puede óptimamente abarcar la selección o identificación de candidatos para terapia.

Así, en realizaciones particulares, la revelación también provee un método para determinar si un sujeto que tiene, o en riesgo de una enfermedad, trastorno o condición dada es un candidato para terapia. Generalmente, el sujeto es uno que ha experimentado algún síntoma de una enfermedad, trastorno o condición dada o que ha sido realmente diagnosticado que tiene, o está en riesgo para una enfermedad, trastorno o condición dada, y/o que demuestra una concentración o cantidad desfavorable de analito o un fragmento del mismo, como se describe aquí.

El método comprende opcionalmente un ensayo aquí descrito, en donde la IL-17 es evaluada antes y después del tratamiento de un sujeto con una o más composiciones farmacéuticas (p.e., particularmente con un farmacéutico relacionado con un mecanismo de acción que involucra analito), con terapia inmunosupresora, o mediante inmunoabsorción, o donde el analito es evaluado después de tal tratamiento y la concentration o la cantidad de analito es comparada contra un nivel predeterminado. Una concentración desfavorable de cantidad de IL-17 observada después del tratamiento confirma que el sujeto no se beneficiará de recibir tratamiento adicional o continuado, mientras que una concentración o cantidad favorable de analito observada después del tratamiento confirma que el sujeto se beneficiará de recibir tratamiento adicional o continuado. Esta confirmación ayuda al manejo de estudios clínicos, y la provisión de cuidado al paciente mejorado.

Es evidente que, aunque ciertas realizaciones presentes son ventajosas cuando se emplean para evaluar una enfermedad, trastorno o condición dada

aquí discutida, los ensayos y kits pueden emplearse para evaluar el analito en otras enfermedades, trastornos y condiciones. El método de ensayo puede también involucrar el ensayo de otros marcadores y similares.

El método de ensayo también se puede usar para identificar un compuesto que mejora una enfermedad, trastorno o condición dada. Por ejemplo, una célula que expresa analito puede ser contactada con un compuesto candidato. El nivel de expresión de analito en la célula contactada con el compuesto puede ser comparado con el de una célula de control usando el método de ensayo aquí descrito.

II. Kits

También se provee un kit para ensayar una muestra de prueba para la presencia, cantidad o concentración de un analito (o un fragmento del mismo) en una muestra de prueba. El kit comprende al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para IL-17 (o un fragmento de la misma) e instrucciones para ensayar la muestra de prueba para el analito (o un fragmento del mismo). El al menos un componente para ensayo de la muestra de prueba para el analito (o un fragmento del mismo) puede incluir una protéina de unión anti-IL-17, tal como un anticuerpo monoclonal o DVD-Ig (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante de la misma), aquí descrita, y que está opcionalmente inmovilizado en una fase sólida.

El kit puede comprender al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para un analito IL-17 mediante inmunoensayo, p.e., inmunoensayo de micropartícula quimioluminiscente, e instrucciones para ensayar la muestra de prueba para un analito IL-17 mediante inmunoensayo, p.e., inmunoensayo de micropartícula quimioluminiscente. Por ejemplo, el kit puede comprender al menos un compañero de unión específico para IL-17, tal como un ancituerpo anti-IL-17 monoclonal/policlonal ((o un fragmento del mismo que se puede unir al analito IL-17, un variante del mismo que se puede unir al analito, o un fragmento de un variante que se puede unir al analito) o una DVD-Ig anti-IL-17 (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo), cualquiera de los cuales puede estar detectablemente marcado. Alternativamente o adicionalmente, el kit puede comprender analito IL-17 marcado detectablemente (o un fragmento del mismo que se puede unir

a un anticuerpo monoclonal/polyclonal, anti-analito o una DVD-Ig anti-analito (o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo)), que puede competir con cualquier analito en una muestra de prueba para unión a un anticuerpo monoclonal/policlonal, anti-analito (o un fragmento del mismo que puede unirse al analito, un variante del mismo que se puede unir al analito, o un fragmento de un variante que se puede unir al analito) o una DVD-Ig anti-analito ((o un fragmento, un variante, o un fragmento de un variante del mismo), cualquiera de los cuales puede estar inmovilizado en un soporte sólido. El kit puede comprende un calibrador o control, p.e., analito aislado o purificado. El kit puede comprender al menos un recipiente (p.e., tubo, placas microtituladoras o tiras, que pueden estar ya recubiertas con un primer compañero de unión específica, por ejemplo) para conducir el ensayo, y/o un amortiguador, tal como un amortiguador de ensayo o un amortiguador de lavado, uno cualquiera que puede ser proporcionado como una solución concentrada, una solución de sustrato para el marcador detectable (p.e., un marcador enzimático), o una solución de parada. Preferiblemente, el kit comprende todos los componentes, p.e., reactivos, estándares, amortiguadores, diluyentes, etc., que son necesarios para realizar en ensayo. Las instrucciones pueden estar en forma de papel o legible por computadora, tal como un disco, CD, DVD, o similares.

Cualquier proteína de unión, tal como una proteína de unión anti-IL-17 o una DVD-Ig anti-analito, o trazador puede incorporar un marcador detectable aquí descrito, tal como un fluoróforo, una mitad radioactiva, una enzima, un marcador de biotina/avidina, un cromóforo, un marcador quimioluminiscente, o similares, o el kit puede incluir reactivos para realizar el marcado detectable. Los anticuerpos, calibradores y/o controles pueden ser proporcionados en recipientes separados o pre-dispensados en un formato de ensayo apropiado, por ejemplo, en placas microtituladoras.

Opcionalmente, el kit incluye cualquier componente de control de calidad (por ejemplo, páneles de sensibilidad, calibradores, y controles positivos). La preparación de los reactivos de control de calidad es bien conocida en la técnica y se describen en hojas insertas para una variedad de productos de inmunodiagnóstico. Los miembros de panel de sensibilidad se usan opcionalmente para establecer caracteristicas de desempeño del ensayo,

y además opcionalmente son indicadores útiles de la integridad de los reactivos de kit de inmunoensayo, y los ensayos de estandarización.

El kit puede también incluir opcionalmente otros reactivos requeridos para conducir un ensayo diagnóstico o facilitar evaluaciones de control de calidad, tales como amortiguadores, sales, enzimas, co-factores de enzima, sustratos de enzima, reactivos de detección, y similares. También se pueden incluir en el kit otros componentes, tales como amortiguadores y soluciones para el aislamiento y/o tratamiento de una muestra de prueba (p.e., reactivos de pretratamiento). El kit puede incluir adicionalmente uno o más controles. Uno o más de los componentes del kit puede estar liofilizado, en cuyo caso el kit puede comprender además reactivos adecuados para la reconstitución de los componentes liofilizados.

Los diferentes componentes del kit son opcionalmente proporcionados en recipientes adecuados según sea necesario, p.e., una placa microtituladora. El kit puede además incluir recipientes para albergar o almacenar una muestra (p.e., un recipiente o un cartucho para una muestra de orina). Cuando sea apropiado, el kit también puede contener opcionalmente recipientes de reación, recipientes de mezclado, y otros componentes que facilitan la preparación de reactivos o la muestra de prueba. El kit puede incluir también uno o más instrumentos para ayudar a la obtención de una muestra de prueba, tal como una jeringa, pipeta, forceps, cuchara medidora, o similares.

Si el marcador detectable es al menos un compuesto de acridinio, el kit puede comprender al menos una acridinio-9-carboxamida, al menos un aril éster de acridinio-9-carboxilato, o cualquier combinación de los mismos. Si el marcador detectable es al menos un compuesto de acridinio, el kit también puede comprender una fuente de peróxido de hidrógeno, tal como un amortiguador, una solución, y/o al menos una solución básica. Si se desea, el kit puede contener una fase sólida, tal como una partícula magnética, perla, tubo de prueba, placa microtituladora, cubeta, membrana, molécula de andamiaje, película, papel filtro, disco o chip.

III. Adaptación del Kit y Método

El kit (o componentes del mismo), así como el método para determinar la presencia, cantidad o concentración de un analito en una muestra de prueba mediante un ensayo, tal como un inmunoensayo aquí descrito, puede ser adaptado para uso en una variedad de sistemas automatizados y semi-automatizados (incluyendo aquellos en donde la fase sólida comprende una micropartícula), como se describe, p.e., en las Patentes U.S. Nos. 5,089,424 y 5,006,309, y como son comercializados, p.e., por Abbott Laboratories (Abbott Park, IL) como ARCHITECT®.

Algunas de las diferencias entre un sistema automatizado o semi-automatizado comparadas con un sistema no automatizado (p.e., ELISA) incluyen la forma en que se une el sustrato al primer compañero de unión específica (p.e., un anti-analito, anticuerpo monoclonal/policlonal (o un fragmento del mismo, un variante del mismo, o un fragmento de un variante del mismo) o una DVD-Ig anti-analito (o un fragmento de la misma, un variante de la misma, o un fragmento de un variante de la misma); cualquier forma, formación de emparedaro y reactividad de analito pueden ser afectadas), y la longitud y el tiempo de la captura, detección y/o cualquier paso de lavado opcional. Mientras que un formato no automatizado, tal como una ELISA, puede requerir un tiempo de incubación relativamente más largo con la muestra y el reactivo de captura (p.e., aproximadamente 2 horas), un formato automatizado o semi-automatizado (p.e., ARCHITECT®, Abbott Laboratories) puede tener un tiempo de incubación relativamente más corto (p.e., aproximadamente 18 minutos para ARCHITECT®). Igualmente, mientras que un formato no automatizado, tal como una ELISA, puede incubar un anticuerpo de detección, tal como el reactivo conjugado, por un tiempo de incubación relativamente más largo (p.e., aproximadamente 2 horas), un formato automatizado o semi-automatizado (p.e., ARCHITECT®) puede tener un tiempo de incubación relativamente más corto (p.e., aproximadamente 4 minutos para el ARCHITECT®).

Adicionalmente, los ensayos, kits y componentes de kit se pueden emplear en otros formatos, por ejemplo, sobre sistemas de ensayo electroquímicos u otros realizados de mano o de diagnóstico inmediato. La presente revelación es, por ejemplo, aplicable al sistema de inmunoensayo electroquímico de diagnóstico inmediato de Abbott comercial (i-STAT®, Abbott Laboratories) que realiza inmunoensayos de emparedado. Los

inmunosensores y sus métodos de fabricación y operación en dispositivos de prueba de uso sencillo se describen en, por ejemplo, Patente US No. 5,063,081, Publicación de Solicitud de Patente US No. 2003/0170881, Publicación de Solicitud de Patente US No. 2004/0018577, Publicación de Solicitud de Patente US No. 2005/0054078, y Publicación de Solicitud de Patente US No. 2006/0160164.

En particular, con respecto a la adaptación de un ensayo de analito al sistema I-STAT®, se prefiere la siguiente configuración. Se fabrica un chip de silicio microfabricado con un par de electrodos de trabajo amperométricos de oro y un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata. Sobre uno de los electrodos de trabajo, se adhieren perlas de poliestireno (0.2 mm de diámetro) con anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal inmovilizado (o un fragmento del mismo, un variante del mismo, o un fragmento de un variante del mismo) o una DVD-Ig anti-analito (o un fragmento de la misma, una variante de la misma, o un fragmento de una variante de la misma), a un recubrimiento polímero de polivinil alcohol estampado sobre el electrodo. Este chip es ensamblado en un cartucho I-STAT® con un formato fluídico adecuado para inmunoensayo. Sobre una porción de la pared de la cámara que alberga la muestra en el cartucho hay una capa que comprende un compañero de unión específica para un analito, tal como un anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal (o un fragmento del mismo, un variante del mismo, o un fragmento de un variante del mismo que se puede unir al analito) o una DVD-Ig anti-analito (o un fragmento de la misma, un variante de la misma, o un fragmento de un variante de la misma que se puede unir al analito), cada uno de los cuales puede estar marcado detectablemente. Dentro del bolsillo de fluido del cartucho está un reactivo acuoso que incluye p-aminofenol fosfato.

En operación, se agrega una muestra que se sospecha que contiene un analito a la cámara sujetadora del cartucho de prueba, y el cartucho es insertado en el lector I-STAT®. Después que el compañero de unión específica para un analito se ha disuleto en la muestra, un elemento de bombeo dentro del cartucho fuerza a la muestra en un conducto que contiene el chip. Aquí oscila para promover la formación del emparedado. En el penúltimo paso del ensayo, el fluido es forzado del bolsillo y en el conducto para lavar la muestra fuera del chip y a una cámara de lavado. En el paso final del ensayo, el marcador de fosfatasa alcalina reacciona con p-aminofenol

fosfato para clivar el grupo fosfato y permitir que el p-aminofenol liberado sea oxidado electroquímicamente en el electrodo de trabajo. Con base en la corriente medida, el lector es capaz de calcular la cantidad de analito en la muestra por medio de un algoritmo incrustado y curva de calibración determinada en fábrica.

Sobra decir que los métodos y kits aquí descritos necesariamente abarcan otros reactivos y métodos para realizar el inmunoensayo. Por ejemplo, se abarcan varios amortiguadores tales como los conocidos en la técnica y/o que pueden ser fácilmente preparados u optimizados para ser empleados, p.e., para lavado, como un diluyente conjugado, diluyente de micropartícula, y/o como un diluyente calibrador. Un diluyente conjugado ejemplar es el diluyente conjugado ARCHITECT® empleado en ciertos kits (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y que contiene ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), una sal, un bloqueador de proteína, un agente antimicrobiano, y un detergente. Un diluyente calibrado ejemplar es el diluyente calibrador humano ARCHITECT® empleado en ciertos kits (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), que comprenden un amortiguador que contiene MES, otra sal, un bloqueador de proteína, y un agente antimicrobiano. Adicionalmente, somo se describe en la Solicitud de Patente US No. 12/650,241 (ver, también PCT/US2009/069846), se puede obtener generación de señal mejorada, p.e., en un formato de cartucho I-Stat, usando una secuencia de ácido nucleico enlazada al anticuerpo de señal como un amplificador de señal.

Será obvio para los expertos en la técnica que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de los métodos de la invención aquí descritos son obvios y se pueden hacer usando equivalentes adecuados sin apartarse del alcance de la invención o las realizaciones aquí reveladas.

Habiendo descrito la presente invención en detalle, la misma sera entendida más claramente mediante la referencia a los siguientes ejemplos, los cuales están incluidos para propósitos de ilustración solamente y no pretenden ser limitantes de la invención.

Ejemplos.

Ejemplo 1: <u>Anticuerpos Anti-IL-17 humana Murinos, quiméricos y humanizados</u>

1.1: <u>Construcción y expresión de anticuerpos anti IL-17 humana monoclonales murinos y quiméricos recombinantes</u>

Los anticuerpos monoclonales murinos a IL-17 humana (hIL-17) se obtuvieron por métodos estándar. Ratones Balb/c y A/J, de 4-6 semanas de edad, fueron inmunizados y reforzados subcutáneamente con IL-17 humana recombinante. Los animales fueron inyectados cada tres semanas, empezando con una inyección primaria de 15 µg en adyuvante de Freund completo y los refuerzos de inyección de 15 µg en Agyuvante de Freund Incompleto. Los ratores seleccionados por fusión fueron inyectados intravenosamente con IL-17 en solución salina, cuatro días antes de la fusión. Los bazos de los animales inmunizados fueron removidos y se prepararon suspensiones celulares sencillas. Se cosecharon células de mieloma SP2/0 del cultivo y se lavaron. Las células del bazo y las células de tumor fueron mezcladas a una relación de 5:1 y se fusionaron usando 50% de PEG 3000 mediante técnicas estándar (Kohler y Milstein, *Nature*, 256: 495-497 (1975)). Las células fusionadas fueron sembradas en placas de 96 pozos en medio selectivo, a una densidad de 2.5 $x10^5$ células del bazo por pozo. Las fusiones fueron incubadas a 37°C por 7-10 días. Cunado se observaron colonias macroscópicas, los sobrenadantes fueron removidos y evaluados mediante ELISA. Las células que muestran unión a proteínas IL-17 humanas y cyno fueron subclonadas y las proteínas de anticuerpo purificadas. Se aislaron los anticuerpos monoclonales anti hIL-17 murinos 10F7, 5C5, 6C6, 7D7, 1D8, 8B12, y 10G9 y se determinaron las secuencias de amino ácido de las cadenas pesada variable (VH) y ligera variable (VL). Ver Tabla 5.

El ADN que codifica para la region constante de cadena pesada de los anticuerpos monoclonales anti-IL-17 murinos 10F7, 5C5, 6C6, 7D7, 1D8, 8B12, y 10G9 fue reemplazada por un was fragmento de ADNc que codifica para una región constante de IgG1 humana que contiene dos mutaciones de amino ácido en la región bisagra mediante recombinación homóloga en bacterias. Estas mutaciones fueron un cambio de leucina a alanina en la posición 234 (numeración EU) y un cambio de leucina a alanina en la posición 235 (Lund et

al., *J. Immunol.*, 147: 2657 (1991)). La región constante de cadena ligera de cada uno de estos anticuerpos fue reemplazada por una región constante kappa humana. Los anticuerpos quiméricos de longitud total fueron expresados transientemente en células HEK293 mediante co-transfección de ADNc de cadena pesada y ligera quimérica en el plásmido de expresión pHybE. Los sobrenadantes de célula que contienen el anticuerpo quimérico fueron purificados mediante cromatografía de Sefarosa Proteína A y el anticuerpo unido fue eluido mediante la adición de amortiguador ácido. Los anticuerpos fueron neutralizados y dializados en PBS.

Los anticuerpos monoclonales anti-IL-17 humana quiméricos purificados fueron entonces evaluados para su habilidad para unirse a la proteína de hIL-17 mediante ELISA para confirmar la unión a antígeno. Ver, Ejemplo 1.5.1, siguiente.

1.2: <u>Construcción de anticuerpos anti IL-17 de CDR injertada y humanizados</u>

Aplicando métodos estándar bien conocidos en la técnica, se injertadon las secuencias de CDR de las cadenas VH y VL de anticuerpo monoclonal 10F7 y 5C5 (ver tabla Tabla 5, anterior) en diferentes secuencias aceptoras de cadena pesada y ligera humanas.

Con base en las alineaciones VH y VL con las secuencias VH y VL del anticuerpo monoclonal 10F7 de la presente invención, se seleccionan las siguientes secuencias humanas conocidas:

a) VH1-69 (IGHV1-69) y las secuencias de union hJH6 para construcir secuencias aceptoras de cadena pesada

b) 1-17/A30 y 6-21/A26 así como hJK2 y hJK4 para construir secuencias aceptoras de caden ligera

Mediante injerto de las CRDs VH y VL correspondientes de 10F7 en dichas secuencias aceptoras, se prepararon las secuencias VH y VL de CDR injertada, humanizadas, y modificadas.

Con base en las alinaciones de VH y VL de secuencia con las secuencias VH y VL del anticuerpo monoclonal 5C5 de la presente invención, se seleccionan las siguientes secuencias humanas:

c) VH1-69 (IGHV1-69) y las secuencias de unión hJH1, hJH3, hJH4, hJH5, y hJH6 para construir secuencias aceptoras de cadena pesada

d) 1-33/O18 y 3-15/L2 así como hJK2 y hJK4 para construir secuencias aceptoras de cadena ligera

Mediante injerto de las CRDs VH y VL correspondientes de 5C5 en dichas secuencias acceptoras, se prepararon las secuencias VH y VL de CDR injertada, humanizadas y modificadas (ver, Tabla 7, anterior).

1.3: <u>Construcción de retro mutaciones de marco en anticuerpos de CDR injertada</u>

Para generar retro mutaciones de maro de anticuerpo humanizado, se introdujeron mutaciones en las secuencias del anticuerpo de CDR injertada mediante síntesis *de novo* del dominio variable y/o usando sebadores mutagénicos y PCR, y métodos bien conocidos en la técnica. Se construyen diferentes combinaciones de retro mutaciones y otras mutaciones para cada uno de los injertos de CDR de la siguiente manera. Los números de residuo para estas mutaciones se basan en el sistema de numeración Kabat.

Para cadenas pesadas h10F7VH.1z, uno o más de los siguientes residuos de interfaz de Vernier y VH/VL fueron retro mutados de la siguiente manera: M48→I, V67→A, I69→L, y A93→T.
Mutaciones adicionales incluyen las siguientes: Q1→E, G27→Y, y S30→T.

Para cadena ligera h10F7Vk.1z y 3z uno o más de los siguientes residuos de interfaz de Vernier y VH/VL fueron retro mutados de la siguiente manera: D1→Q, Q3→V, M4→L, Y36→F, A43→S, L47→W, y F71→Y.

Mutaciones adicionales incluyen las siguientes: E70→D, D1→E

Para cadena ligera h10F7Vk.2 y 4 uno o más de los siguientes residuos de interfaz de Vernier y VH/VL fueron retro mutados de la siguiente manera: E1→Q, Y36→F, L46→R, L47→W, K49→Y, y F71→Y

Para cadenas pesadas h5C5VH.1z, uno o más de los siguientes residuos de interfaz de Vernier y VH/VL fueron retro mutados de la siguiente manera: M48→I, V67→A, I69→L, A93→T
Mutaciones adicionales incluyen las siguientes: Q1→E, S16→A, G27→Y, y S30→T

Para cadena ligera h5C5Vk.1z y 2z uno o más de los siguientes residuos de interfaz de Vernier y VH/VL fueron retro mutados de la siguiente manera: D1→N, Q3→V, Y36→F, A43→S, y Y87→F.
Mutaciones adicionales incluyen las siguientes: S7→T, I83→F

Para cadena ligera h5C5Vk.3z y 4z uno o más de los siguientes residuos de interfaz de Vernier y VH/VL fueron retro mutados de la siguiente manera: E1→N, Y36→F, A43→S, I58→V, Y87→F.
Mutaciones adicionales incluyen las siguientes: S7→T, E70→D, y S80→P

1.4: <u>Generación de anticuerpos anti-hIL-17 humanizados anticuerpos que contienen retro mutaciones de marco en anticuerpos de CDR injertada</u>

Las siguientes regiones variables humanizadas del anticuerpo monoclonal murino 10F7 fueron clonadas en vectores de expresión de IgG para caracterización funcional.

Tabla 9. Secuencias de regiones variables humanizadas.

SEQ ID NO:	Región de Proteína	Secuencia
		12345678901234567890123456789O
60	h10F7VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTD **YEIH**WVRQAPGQGLEWMG**VNDPESGGTFYNQ** **KFDG**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**YYRYESFYGMDY**WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína	Secuencia
		12345678901234567890123456789O
61	h10F7VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTD **YEIH**WVRQAPGQGLEWIG**VNDPESGGTFYNQ KFDG**RATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTR**YYRYESFYGMDY**WGQGTTVTVSS
62	h10F7Vk.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSISY IY**WYQQKPGKAPKRLIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**HQRSSY PWT**FGQGTKLEIKR
63	h10F7Vk.1a	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSISY IY**WFQQKPGKSPKRWIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**HQRSSY PWT**FGQGTKLEIKR
64	h10F7Vk.1b	QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSISY IY**WFQQKPGKSPKRWIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**HQRSSY PWT**FGQGTKLEIKR
65	h10F7Vk.1c	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASSSISY IY**WFQQKPGKSPKRWIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**HQRSSY PWT**FGQGTKLEIKR
66	h10F7Vk.2	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**SASSSISY IY**WYQQKPDQSPKLLIK**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC**HQRSSY PWT**FGQGTKLEIKR
67	h10F7Vk.2a	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**SASSSISY IY**WFQQKPDQSPKRWIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYC**HQRSSY PWT**FGQGTKLEIKR
68	h10F7Vk.2b	QIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**SASSSISY IY**WFQQKPDQSPKRWIY**ATFELAS**GVPSRFS GSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYC**HQRSSY PWT**FGQGTKLEIKR

Las diferentes combinaciones del anticuerpo 10F7 humanizado con base en el mezclado de VH y VL se listan en la siguiente tabla.

Tabla 10.

	10F7 Vk	h10F7 Vk.1	h10F7 Vk.1a	h10F7 Vk.1b	h10F7 Vk.1c	h10F7 Vk.2	h10F7 Vk.2a	h10F7 Vk.2b
10F7VH			4				9	
h10F7VH.1	18	2	5	12	14	7	10	16
h10F7VH.1a	1	3	6	13	15	8	11	17

- VH.1a contiene 4 retro mutaciones (M48I, V67A, I69L, A93T)
- Vk.1a contiene 4 retro mutaciones (M4L, Y36F, A43S, L47W)
- Vk.1b contiene dos retro mutaciones adicionales (D1Q y Q3V)
- Vk.1c cambió la retro mutación D1Q a D1E para evitar piroglutamato
- Vk.2a contiene 4 retro mutaciones (Y36F, L46R, L47W, K49Y)
- Vk.2b contiene una retro mutación adicional (E1Q)

Las siguientes regiones variables humanizadas del anticuerpo monoclonal murino 5C5 se clonaron en vectores de expresión de IgG para caracterización funcional.

Tabla 11.

SEQ ID No.	Región de Proteína	Secuencia
		12345678901234567890123456789O
69	h5C5VH.1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**D** **YEFHW**VRQAPGQGLEWMG**VIHPGNGGTAYNQ** **NFRD**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAR**FLTYEGYFDY**WGQGTLVTVSS
70	h5C5VH.1a	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFT**D** **YEFHW**VRQAPGQGLEWIG**VIHPGNGGTAYNQ** **NFRD**RATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTR**FLTYEGYFDY**WGQGTLVTVSS
	h5C5VH.1b	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**D** **YEFHW**VRQAPGQGLEWIG**VIHPGNGGTAYNQ** **NFRD**RATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTR**FLTYEGYFDY**WGQGTLVTVSS
71	h5C5Vk.1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**KASQSVSI** **DVGW**YQQKPGKAPKLLIY**HASNRYT**GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
72	h5C5Vk.1a	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**KASQSVSI** **DVGW**FQQKPGKSPKLLIY**HASNRYT**GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYFC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
73	h5C5Vk.1b	NIVMTQTPSSLSASVGDRVTITC**KASQSVSI** **DVGW**FQQKPGKSPKLLIY**HASNRYT**GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYFC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
73	h5C5Vk.1c	NIVMTQSPSSLSASVGDRVTITC**KASQSVSI** **DVGW**FQQKPGKSPKLLIY**HASNRYT**GVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYFC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
74	h5C5Vk.3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQSVSI** **DVGW**YQQKPGQAPRLLIY**HASNRYT**GIPARF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
75	h5C5Vk.3a	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQSVSI** **DVGW**FQQKPGQSPRLLIY**HASNRYT**GVPARF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
76	h5C5Vk.3b	NIVMTQTPATLSVSPGERATLSC**KASQSVSI** **DVGW**FQQKPGQSPRLLIY**HASNRYT**GVPARF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR
76	h5C5Vk.3c	NIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**KASQSVSI** DVGWFQQKPGQSPRLLIY**HASNRYT**GVPARF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFC**QQDYS** **SPYT**FGQGTKLEIKR

Tabla 12.

	5C5 Vk	h5C5 Vk.1	h5C5 Vk.1a	h5C5 Vk.1c	h5C5 Vk.3	h5C5 Vk.3a	h5C5 Vk.3c
5C5VH	1	4	7	16	10	13	19
h5C5VH.1	2	5	8	17	11	14	20
h5C5VH.1b	3	6	9	18	12	15	21

- VH.1b contiene 4 retro mutaciones (M48I, V67A, I69L, A93T)
- Vk.1a contiene 3 retro mutaciones (Y36F, A43S, Y87F)
- Vk.1c contiene dos retro mutaciones adicionales (D1N, Q3V)
- Vk.3a contiene 4 retro mutaciones (Y36F, A43S, I58V, Y87F)
- Vk.3c contiene una retro mutación adicional (E1N)

1.5: Caracterización Funcional de anticuerpos a IL-17 de ratón y humanizados

1.5.1: Protocolo de ensayoinmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) de IL-17

Se usa el siguiente protocolo para caracterizar la unión de los anticuerpos a IL-17 a IL-17 humana mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA).

1. Reubrir la capa de ELISA con 50 µl por pozo de IgG-Fc anti ratón de cabra a 2ug/ml, durante la noche a 4°C (Jackson cat# 115-005-164).
2. Lavar la placa 3x PBS/Tween.
3. Agregar 50ul de Mab diluido hasta 1µg/ml en PBS/0.1% de BSA a los pozos apropiados. Incubar 1hr a temperatura ambiente (TA).
4. Lavar la placa 3x con PBS/Tween.
5. Agregar 50 µl de biotina-IL17 diluida serial (IL-17 humana, IL-17A/F, IL-17 cyno) a los pozos apropiados. Incubar 1hr a temperatura ambiente (TA).
6. Lavar la placa 3x con PBS/Tween.
7. Agragar 50 µl de Estreptavidina (Thermo Scientific cat# 21126) diluida 1:10,000 en PBS/0.1% de BSA. Incubar 1hr a TA.
8. Plavar la placa 3x con PBS/Tween.
9. Agregar 50 µl de TMB (Zymed cat# 002023), permitir que la reacción proceda por 1 minuto.

10. Detener la reacción con 50 µl de H_2SO_4 2N.
11. Leer al absorbancia a 450 nm.

Tabla 13. Unión de anticuerpos de ratón a IL-17 humana mediante ELISA

	EC 50 nMoles		
Mab	Hu A/A	Cyno A/A	Hu A/F
ML109-**12H9**	1.60	2.10	2.21
ML109-**8A9**	0.76	0.64	0.73
ML109-**6C6**	0.56	0.44	0.63
ML109-**10G9**	0.83	1.10	1.17
ML109-**1D8**	0.59	0.37	0.54
ML109-**8B12**	1.01	1.50	1.13
ML109-**7D7**	0.93	0.62	0.56
ML109-**10F7**	0.54	0.67	0.75
ML109-**5C5**	0.76	0.78	0.74
ML107-**14F1**	0.46	0.95	0.88

Tabla 14. Unión de anticuerpos humanizados a IL-17 humana mediante ELISA

Nombre de Anticuerpo	**EC50 en ELISA de hIL17A (nM)**
IL17-h10F7.1	1.7
IL17-h10F7.2	>9398
IL17-h10F7.3	0.05
IL17-h10F7.4	0.04
IL17-h10F7.5	0.06
IL17-h10F7.6	0.05
IL17-h10F7.7	0.05
IL17-h10F7.8	3.9
IL17-h10F7.9	0.04
IL17-h10F7.10	0.04
IL17-h10F7.11	0.10
IL17-h10F7.12	0.14
IL17-h10F7.13	0.10
IL17-h10F7.14	0.13
IL17-h10F7.15	0.14
IL17-h10F7.16	0.09
IL17-h10F7.17	0.10
IL17-h5C5.1	1
IL17-h5C5.2	1.2
IL17-h5C5.3	1.37
IL17-h5C5.5	0.05
IL17-h5C5.6	0.11
IL17-h5C5.7	0.03
IL17-h5C5.8	0.07
IL17-h5C5.9	0.03
IL17-h5C5.10	0.05

Nombre de Anticuerpo	EC50 en ELISA de hIL17A (nM)
IL17-h5C5.11	0.03
IL17-h5C5.12	0.23
IL17-h5C5.13	0.03
IL17-h5C5.14	0.03
IL17-h5C5.15	0.02
IL17-h5C5.16	0.02
IL17-h5C5.17	0.03
IL17-h5C5.18	0.03
IL17-h5C5.19	0.03
IL17-h5C5.20	0.03
IL17-h5C5.21	0.03

1.5.2: Ensayo para IL-17A e IL-17A/F indujo la secreción de IL-6 en fibroblastos HS27 primarios de prepucio humano

La línea celular HS27 humana (Acceso ATCC # CRL-1634) secreta IL-6 en respuesta a IL-17. La secreción de IL-6 inducida por IL-17 es inhibida neutralizando anticuerpos anti-IL-17 (Ver, p.e., *J. Immunol.*, 155: 5483-5486 (1995); *Cytokine*, 9: 794-800 (1997)).

Las células HS27 se mantuvieron en medio de ensayo: medio DMEM alto en glucosa (Gibco #11965) con 10% de suero bovino fetal (Gibco#26140), L-glutamina 4 mM, pivurato de sodio 1 mM, penicilina G (100 U/500 ml) y estreptomicina (100 µg/500 ml). Las células se cultivaron en frascos T150 hasta que eran aproximadamente 80-90% confluentes el día del ensayo. La IL-17A humana (R&D Systems, #317-IL/CF), o IL-17A de mono cynomolgous (cyno) (generada en Abbott) fue reconstituida en PBS estéril sin Ca^{2+} y Mg^{2+} almacenada congelada, recién descongelada para uso, y diluida hasta 240 pM (4X) o 4 nM(4X) para IL-17A/F en el medio de ensayo. Se prepararon diluciones seriales de anticuerpos en una placa separada (4X concentraciones), se mezclaron con igual volumen de (4X) 240 pM de huIL-17 o cynoIL-17A o (4X) 4 nM de huIL-17A/F y se incubaron a 37°C por 1 hr. Las células HS27 (típicamente aproximadamente 20,000 células en 50 µl de medio de ensayo) se agregaron a cada pozo de una placa de cultivo de tejido de fondo plano y 96 pozos (Costar #3599), seguida por la adición de 50 µl del anticuerpo preincubado más mezcla de IL-17. La concentración final de IL-17[a] humana y cyno fue 60 pM. La concentración final de IL-17 humana A/F fue 1 nM. Las células fueron incubadas por aproximadamente 24 hrs a 37°C. Los

sobrenadantes del medio fueron luego recolectados. Se midió el nivel de neutralización de IL-17 por determinación de las cantidades de IL-6 en el sobrenadante, usando un kit Meso Scale Discovery comercial (cat# L411AKB-1) de acuerdo con la instrucción del fabricante. Se obtuvieron los valores IC50 usando el ajuste de la pentiende variable de logaritmo del anticuerpo versus la cantidad IL-6.

1.5.3: <u>Ensayo para IL-17 y TNF-α indujo la secreción de IL-6 de la línea celular (NIH3T3) de fibroblasto embriónico murino</u>

La línea celular NIH3T3 murina (Acceso ATCC # CRL-1658) secreta IL-6 en respuesta a la IL-17A murina, de raja o conejo y TNFα murino (R&D Systems, Cat#410-MT). La secreción de IL-6 inducida por IL-17 es inhibida neutralizando los anticuerpos anti-IL-17.

Las células NIH3T3 se mantuvieron en medio de ensayo: DMEM (Invitrogen Cat#11965-092) con 10% de suero bovino fetal (Gibco#26140-079), 1% de Amino Ácidos No Esenciales, L-glutamina 2 mM, pivurato de sodio 1 mM, penicilina G (100 U/500 ml), y estreptomicina (100 µg/500 ml). Las células fueron cutivadas en frascos T150 hasta que eran aproximadamente 80-90% confluentes el día del ensayo. La IL17A de rata (Prospec bio, Cat# CYT-542) fue reconstituida en PBS estéril, sin Ca2+ y Mg2+, con 0.1% de BSA, alicuotada y almacenada congelada a 100 µg/mL. La IL17A de conejo (Abbott, A-1239293.0) fue alicuotada y almacenada congelada a 260 µg/mL. El TNF-α murino fue reconstituido en 1% de BSA/PBS sin Ca^{2+} y Mg^{2+} a una concentración de 10 µg/mL, alicuotado y almacendado congelado. Los a IL-17 anticuerpos recién descongelados fueron diluidos hasta 200 µg/ml (4X) en medio de ensayo. Se prepararon diluciones seriales de anticuerpos en una placa separada (concentraciones 4X), se mezclaron con igual volumen de 40 ng/ml (4X) de IL-17A murino o de rata o 100 ng/mL de IL-17^a de conejo, y se incubaron a 37°C por 1 hr.

Las células NIH3T3 (típicamente aproximadamente 400,000 células en 50 µl de medio de ensayo) se agregaron a cada pozo de una placa de cultivo de tejido de fondo plano con 96 pozos (Costar #3599), seguida por la adición de 50 µl del anticuerpo preincubado más mezcla de IL-17. Se agregó TNF-α Mu a 5.5 ng/mL (10x) en 11µl de medio a cada pozo. La concentración final de

IL-17A fue de 10 ng/ml para murino y rata y 25 ng/mL para conejo. La concentración final para TNFα mu fue de 0.55ng/mL. Las células se incubaron por aproximadamente 24 hrs a 37°C. Los sobrenadantes del medio fueron entonces recolectados. Se midió el nivel de neutralización de IL-17 mediante la determinación de cantidades de IL-6 en sobrenadante, usando un kit Meso Scale Discovery comercial (cat# K112AKA-4) de acuerdo con la instrucción del fabricante. Se obtuvieron los valores IC50 usando un ajuste de pendiente variable del logaritmo de anticuerpo versus cantidad de IL-6.

1.5.4: <u>Medida de Afinidad de los anticuerpos a IL-17 mediante resonancia de plasmón superficial</u>

La unión de los anticuerpos a IL-17 cyno, de rata, ratón, conejo humana recombinante purificada IL-17 e IL-17A/F humana se determine mediante medidas basadas en resonancia de plasmón superficial con un instrumento Biacore® 3000 (Biacore® AB, Uppsala, Suecia) usando HBS-EP de corrida (HEPES 10 mM [pH 7.4], NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, y 0.005% de surfactante P20) a 25°C. Todos los químicos se obtuvieron en Biacore® AB (Uppsala, Suecia) o de otra forma de una fuente diferente como se describe en el texto. Aproximadamente 5000 RU de anticuerpo polyclonal específico de fragmento IgG anti-ratón o anti-humana de cabra (Fcγ) (Pierce Biotechnology Inc, Rockford, IL) diluido en acetato de sodio 10 mM (pH 4.5) fue inmovilizado directamente a lo largo de un chip biosensor grado investigación CM5 usando un kit de acoplamiento de amina estándar, de acuerdo con las instrucciones y procedimientos del fabricante a 25 µg/ml. Las mitades no reaccionadas en la superficie del biosensor fueron bloqueadas con etanolamina. Se usó superficie de carboximetil dextrano modificado en la celda de flujo 2 y 4 como una superficie de reacción. El carboximetil dextrano no modificado sin IgG anti-ratón o anti-humana de cabra en la celda de flujo 1 y 3 se usó como la superficie de referencia. Para el análisis cinético, las ecuaciones de velocidad derivadas del modelo de unión de Langmuir 1:1 fueron ajustadas simultáneamente a fases de asociación y disociación en las ocho inyecciones (usando análisis de ajuste global) con el uso del software Biaevaluation 4.0.1. Los anticuerpos purificados fueron diluidos en solución salina amortiguada de HEPES para captura a través de las superficies de reacción específicas de IgG anti-ratón o anti-humana de cabra. Los anticuerpos a ser capturados como un ligando (25 µg/ml) fueron inyectados sobre matrices de reacción a una

velocidad de flujo de 5 µl/min. Se determinaron las constantes de velocidad de asociación y disociación, kon (uniad M-1s-1) y koff (unidad s-1) bajo una velocidad de flujo constante de 25 µl/min. Las constantes de velocidad se derivadon hacienda mediciones de unión cinética a diez concentraciones diferentes de antígeno que varían desde 10 nM a 200 nM. La constante de disociación en equilibrio (unidad M) de la reacción entre los anticuerpos y los antígenos de IL-17 purificados recombinantes, se calculó entonces a partir de las constantes de velocidad cinética mediante la formula: K_D = koff/kon. La unión se registró como una función del tiempo y se calculan las constantes de velocidad cinética. En este ensayo se pueden medir velocidades on tan rápidas como 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ y velocidades off tan lentas como $10^{-6}s^{-1}$.

1.5.5: Potencia de neutralización de los anticuerpos anti-IL-17 humana de ratón

Se evaluó la potencia de los anticuerpos anti-IL-17 usando la producción de IL-6 accionada por IL-17 en células HS27 para antígenos humanos y cyno o IL-17 (de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.2.). La tabla siguiente resume las potencias a IL-17A humana.

Tabla 15.

MAb anti-IL-17 derivado de hibridoma	Potencia (pM) IL-17A Hu
1D8.4B10	**62**
10G9.3B11	**131**
6C6.3B4	**36**
12H9.3B5	**937**
8A9.5C7	**415**
8B12.4H2	**137**
7D7.3C5	**81**
5C5.3A8	**23**
10F7.3D1	**54**
14F1.5F4.3A7	**450**

1.5.6: Potencia de neutralización de los anticuerpos IL-17 humanizados del linaje 10F7

La potencia de los anticuerpos 10F7 humanizados se evaluó usando laproducción de IL-6 accionada por IL-17 en células HS27 para antígenos humanos y cyno (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.2) o la producción de IL-6 accionada por IL-17 y TNF-α en células NIH3T3 (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.3) para antígenos de rata, ratón y conejo. La siguiente table resume las potencias a IL-17A humana, cyno y de rata. Solamente se evaluó la potencia de los anticuerpos humanizados activos.

Tabla 16.

MAb Anti-IL-17 Humanizado	Potencia (pM)		
	IL-17A Hu	IL-17A Cyno	IL-17A Rata
h10F7.4	**117**	ND	ND
h10F7.6	**264**	**313**	ND
h10F7.9	**293**	ND	ND
h10F7.11	**326**	**622**	ND
h10F7.13	**242**	**429**	ND
h10F7.15	**309**	**499**	ND
h10F7.17	**510**	**293**	**9118**
m10F7hIgG1	**40**	**79**	ND

Nota: m10FhIgG1 es un anticuerpo quimérico que contiene los dominios variables de 10F7 murino. ND: no determinado.

1.5.7: Potencia de neutralización de los anticuerpos a IL-17 humanizados del linaje 5C5

La potencia de los anticuerpos 5C5 humanizados se evaluó usando la producción de IL-6 accionada por IL-17 en células HS27 para antígenos humanos y cyno (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.2) o la producción de IL-6 accionada por IL-17 y TNF-α en células NIH3T3 para antígenos de rata, ratón y conejo (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.3). La siguiente tabla resume las potencias a IL-17A humana, cyno, y de

rata. Solamente se evaluó la potencia de los anticuerpos humanizados activos.

Tabla 17.

MAb Anti-IL-17 Humanizado	Potencia (pM)		
	IL-17A Hu	IL-17A Cyno	IL-17A Rata
h5C5.2	**6**	**11**	ND
h5C5.3	**5**	**12**	**2519**
h5C5.8	**17**	**20**	**13080**
h5C5.9	**14**	**19**	**5678**
h5C5.11	**115**	**90**	ND
h5C5.14	**18**	**16**	ND
h5C5.15	**13**	**12**	ND
h5C5.19	**11**	**9**	ND
h5C5.20	**12**	**13**	ND
h5C5.21	**9**	**9**	ND
m5C5.hIgG1	**11**	ND	**4911**

Nota: m5C5.hIgG1 es un anticuerpo quimérico que contiene los dominios variables de 5C5 murino. ND: no determinado

1.5.8: <u>Medida de Afinidad de los Anticuerpos a IL-17 mediante resonancia de plasmón superficial</u>

La unión de los anticuerpos a IL-17 humana recombinante purificada (HuIL-17A), cyno (IL-17A Cyno), de rata (RatIL-17A), ratón (MuIL-17A), conejo (RabIL-17A), e IL-17A/F humana (HuIL-17A/F) se determinó mediante mediciones basadas en resonancia de plasmón superficial con un instrumento Biacore® 3000 (Biacore® AB, Uppsala, Suecia) usando HBS-EP de corrida (HEPES 10 mM [pH 7.4], NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, y 0.005% de surfactante P20) a 25°C como se describió anteriormente (Ejemplo 1.5.4). Las tablas siguientes muestran las mediciones de afinidad para los anticuerpos anti-IL17A monoclonales de ratón y humanizados seleccionados.

Tabla 18.

Anticuerpo de Ratón	Antígeno de IL-17					
	HuIL-17A	HuIL-17A/F	Cyno IL-17A	RatIL-17A	MuIL-17A	RabIL-17A
10F7 (M)	**6.26E-11**	**6.73E-10**	**6.84E-11**	**1.97E-10**	**2.21E-10**	ND
Kon (1/Ms)	2.54E+06	1.02E+06	2.12E+06	3.17E+06	1.60E+06	
Koff (1/s)	1.59E-04	6.86E-04	1.45E-04	6.23E-04	3.54E-04	
6C6 (M)	**1.87E-11**	**1.89E-10**	**4.25E-11**	**1.42E-10**	**3.57E-10**	ND
Kon (1/Ms)	3.63E+06	1.94E+06	2.73E+06	4.95E+06	2.44E+06	
Koff (1/s)	6.78E-05	3.66E-04	1.16E-04	7.04E-04	8.70E-04	

Tabla 19.

Anticuerpo Humanizado	Antígeno de IL-17					
	HuIL-17A	HuIL-17A/F	Cyno IL-17A	RatIL-17A	MuIL-17A	RabIL-17A
h5C5.8 (VH.1-Vk.1a) (M)	**3.93E-10**	**1.28E-09**	**2.17E-10**	**1.42E-08**	**1.86E-09**	ND
Kon (1/Ms)	1.13E+06	9.48E+05	1.04E+06	7.74E+05	2.85E+05	
Koff (1/s)	4.44E-04	1.21E-03	2.26E-04	1.10E-02	5.31E-04	
h5C5.9 (VH.1b-Vk.1a) (M)	**4.40E-10**	**1.21E-09**	**2.28E-10**	**8.48E-09**	**2.09E-09**	ND
Kon (1/Ms)	1.02E+06	9.50E+05	1.05E+06	1.13E+06	2.79E+05	
Koff (1/s)	4.49E-04	1.15E-03	2.39E-04	9.58E-03	5.82E-04	
h5C5.14 (VH.1-Vk.3a) (M)	**3.63E-10**	**1.11E-09**	**2.45E-10**	**5.56E-09**	**1.86E-09**	ND
Kon (1/Ms)	1.30E+06	1.07E+06	9.34E+05	7.16E+05	2.66E+05	
Koff (1/s)	4.72E-04	1.19E-03	2.29E-04	3.98E-03	4.94E-04	
h5C5.15 (VH.1b-Vk.3a) (M)	**4.58E-10**	**1.43E-09**	**3.58E-10**	**5.80E-09**	**2.83E-09**	ND
Kon (1/Ms)	9.54E+05	7.81E+05	6.03E+05	6.21E+05	1.97E+05	
Koff (1/s)	4.37E-04	1.12E-03	2.16E-04	3.60E-03	5.57E-04	
h5C5.18 (VH.1b-Vk.1c) (M)	**5.21E-10**	**1.31E-09**	**4.37E-10**	**9.15E-09**	**2.91E-09**	ND
Kon (1/Ms)	9.47E+05	7.72E+05	5.81E+05	4.60E+05	1.72E+05	
Koff (1/s)	4.93E-04	1.01E-03	2.54E-04	4.21E-03	5.00E-04	
h5C5.21 (VH.1b-Vk.3c) (M)	**7.29E-10**	**1.39E-09**	**4.06E-10**	**5.97E-09**	**3.06E-09**	ND
Kon (1/Ms)	5.42E+05	8.01E+05	5.91E+05	4.02E+05	1.71E+05	
Koff (1/s)	3.95E-04	1.11E-03	2.40E-04	2.40E-03	5.24E-04	
h10F7.6 (VH.1a-Vk.1a) (M)	**3.02E-10**	**1.14E-09**	**2.17E-10**	**9.19E-10**	**9.80E-10**	ND
Kon (1/Ms)	6.12E+05	6.09E+05	7.11E+05	4.94E+05	3.92E+05	
Koff (1/s)	1.85E-04	6.96E-04	1.54E-04	4.54E-04	3.84E-04	
h10F7.11 (VH.1a-Vk.2a) (M)	**5.24E-10**	**2.11E-09**	**7.73E-10**	**3.77E-09**	**2.21E-09**	ND
Kon (1/Ms)	2.71E+05	4.08E+05	4.54E+05	1.77E+05	2.36E+05	
Koff (1/s)	1.42E-04	8.60E-04	3.51E-04	6.67E-04	5.22E-04	

ND: No determinado.

Ejemplo 2: Anticuerpos anti-IL-17 totalmente humanos

2.1 Generación de anticuerpos a IL-17 totalmente humanos, madurados de afinidad a partir de IL17-TN-L7-G9 y de IL17-K7-B6.

Los anticuerpos monoclonales anti hIL-17 totalmente humanos IL17-TN-L7-G9, IL-17-TN-L7-A7, IL-TN-L7-C8, IL17-TN-K7-B6, y IL17-LN-K9-F5 fueron aislados mediante tecnología de despliegue de ARNm PROfusion a partir de librerías de anticuerpo humano, mediante su habilidad para unirse a las

proteínas de unión a IL-17 humana. Las secuencias de amino ácido de las cadenas pesada variable (VH) y ligera variable (VL) se determinaron a partir de secuenciamiento de ADN. Ver, Tabla 6.

El anticuerpo IL17-TN-L7-G9 humano a IL-17 humana fue posteriormente madurado de afinidad mediante tecnología de despliegue de ARNm PROfusion. Se construyó una librería de cadena ligera para contener mutagénesis limitada en los siguientes residuos: CDRL1: 26, 26, 30, 31, 32, 34; CDRL2: 50, 51, 52, 53; CDRL3: 89, 90, 94, 95a, 95b, 96 (numeración Kabat). Esta librería también contenía retro mutaciones de línea germinal del marco G3V así como diversidades binarias en la posición 48(I/M), 64(G/V), 66(K/Q), y 100(S/T) para permitir hacer línea germinal de marco durante las selecciones de librería. Se hicieron dos librerías de cadena pesada para contener mutagénesis limitada en CDRH1 y CDRH2 en los residuos 30, 31, 32, 50, 52, 52a, 55, 56, 57, 58, y 60 (numeración Kabat) o en CDRH3 en los 95 - 100, 100a - 100g, y 102. Todas las tres librerías fueron seleccionadas para la habilidad para unirse a IL-17 en la presencia de concentraciones en descenso de IL-17 humana, IL-17 cyno, o IL-17A/F humana biotiniladas y recuperadas por partículas de estreptavidina magnéticas (Invitrogen). Todas las secuencias de CDR mutadas fueron entonces recominadas en una librería y la librería recombinada es sometida a condiciones de selección más severas antes de indentificar los anticuerpos individuales.

La tabla siguiente provee una lista de secuencias de amino ácido de VH y VL del anticuerpo G9 totalmente humano que fue sometido al protocolo de selección por maduración de afinidad. Los residuos de amino ácido de las CDRs individuales de cada secuencia VH y VL se indican en negrita.

Tabla 20. Lista de Secuencias de Amino Ácido de las regiones VH y VL del IL17-TN-L7-G9 totalmente humano.

SEQ ID No.	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
77	VH G9		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS

	VH G9 CDR-H1		Residuos 31-35 de SEQ-ID NO:77	**NYGMN**
	VH G9 CDR-H2		Residuos 50-66 de SEQ-ID NO:77	**VISYDGSNKYYADSVKG**
	VH G9 CDR-H3		Residuos 99-113 de SEQ-ID NO:77	**VGASGDYYYSYGLDV**
78	VL G9			QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIG SHSVN**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGQRPS**GVP DRFSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**A TWDDSLGGYV**FGSGTKVTVLG
	VL G9 CDR-L1		Residuos 23-35 de SEQ-ID NO:78	**SGSNSNIGSHSVN**
	VL G9 CDR-L2		Residuos 51-57 de SEQ-ID NO:78	**GIGQRPS**
	VL G9 CDR-L3		Residuos 90-100 de SEQ-ID NO:78	**ATWDDSLGGYV**

De la Tabla 20, la secuencia de amino ácido para VL G9 (SEQ ID NO:78) contiene la retromutación de línea germinal de marco G3V, mencionada anteriormente, del VL (SEQ ID NO:41) de IL17-TN-L7-G9 totalmente humano mostrado en la Tabla 6.

La tabla provee una lista de secuencias de amino ácido de las regiones VH y VL de los anticuerpos a IL-17 totalmente humanos madurados de afinidad derivados de IL17-TN-L7-G9. Los residuos de amino ácido de las CDRs individuales de cada secuencia de VH y VL se indican en negrita.

Tabla 21. Lista de secuencias de amino ácido de los variantes VH/VL de G9 madurada de afinidad

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
79	G9 VH #1		Igual que Base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
80	G9 VL #1		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD DSLGGYV**FGSGTKVTVL
81	G9 VH #2		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNAYYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			123456789012345678901234567890
82	G9 VL #2		Igual que VL #1 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
83	G9 VH #3		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF**GN** **YGMH**WVRQAPGKGLEWV**AVISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSPRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
84	G9 VL #3		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYEQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**GMWD** **DSLAGYV**FGSGTKVTVL
85	G9 VH #4		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF**RN** **YGMH**WVRQAPGKGLEWV**AVIAYDGSRQYYSD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDL**WGQGTTVTVSS
86	G9 VL #4		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**GMWD** **DSLAGYV**FGSGTKVTVL
87	G9 VH #5		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF**SN** **HGMH**WVRQAPGKGLEWV**AVIASDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGRGTTVTVSS
88	G9 VL #5		Igual que VL #1 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
89	G9 VH #6		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF**SN** **YGMH**WVRQAPGKGLEWV**AVISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISKDNSKNTLHLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
90	G9 VL #6		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
100	G9 VH #7		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF**SN** **YGMH**WVRQAPGKGLEWV**AVISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
101	G9 VL #7		Igual que VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
102	G9 VH #8		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF**SN** **YGMH**WVRQAPGKGLEWV**AVISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPKDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
103	G9 VL #8		Igual que VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
104	G9 VH #9		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIF**SN** **YGMH**WVRQAPGKGLEWV**AVISFDGSNKYYPD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
105	G9 VL #9		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY**CATWD** **DSLGGYV**LGTGTKVTVL
106	G9 VH #10		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFT**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISFDGSNRYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
107	G9 VL #10		Igual que VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY**CATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
108	G9 VH #11		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGRNKYYED** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
109	G9 VL #11		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLVISGLQSEDEADYY**CATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
110	G9 VH #12		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGRNKYYTD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
111	G9 VL #12		Igual que VL #1 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY**CATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
112	G9 VH #13		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGTNTYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
113	G9 VL #13		Igual que VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY**CATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
114	G9 VH #14		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
115	G9 VL #14		Igual que VL #6 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY**CATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
116	G9 VH #15		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGSNTYYAD** **SVKG**RFTISRDNSENTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
117	G9 VL #15		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYY**CATWD** **DWLAGYV**FGTGTKVTVL
118	G9 VH #16		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
119	G9 VL #16		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DFLAGYV**FGTGTKVTVL
120	G9 VH #17		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
121	G9 VL #17		QSVLSQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGR** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
122	G9 VH #18		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN **NGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISRDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNRLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
123	G9 VL #18		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGN** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLIY**GDVIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGTGTKVTVL
124	G9 VH #19		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNSYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
125	G9 VL #19		Igual que VL #18 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN **NGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISRDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNRLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
126	G9 VH #20		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSD **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
127	G9 VL #20		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGN** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLIY**GDVIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGSGTKVTVL
128	G9 VH #21		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGSNKYYSD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
129	G9 VL #21		QSGLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
130	G9 VH #22		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGGNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
131	G9 VL #22		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
132	G9 VH #23		Igual que VH #14 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
133	G9 VL #23		Igual que VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
134	G9 VH #24		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFGN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
135	G9 VL #24		Igual que VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
136	G9 VH #25		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFNN **HGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGWNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
137	G9 VL #25		Igual que VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
138	G9 VH #26		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCGASGFIFRN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGTSKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
139	G9 VL #26		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
140	G9 VH #27		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFPN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
141	G9 VL #27		Igual que VL #22 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
142	G9 VH #28		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
143	G9 VL #28		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRPSNIGS** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YTDLRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DHLAGYV**FGTGTKVTVL
144	G9 VH #29		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISCDGRNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGNYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
145	G9 VL #29		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGY** **HTVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YSVQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ASWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
146	G9 VH #30		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNRYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
147	G9 VL #30		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGN** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YTGIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ASWD** **DRLGGYV**FGTGTKVTVL
148	G9 VH #31		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEW**VAVIAYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
149	G9 VL #31		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGGKSNIGS** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YVGMRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLAGYV**FGTGTKVTVL
150	G9 VH #32		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
151	G9 VL #32		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGN** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLIY**GTGSRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAEYV**FGTGTKVTVL
152	G9 VH #33		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **NGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISSDGSHGYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
153	G9 VL #33		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRMSNIGY** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLIY**GISQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGTGTKVTVL
154	G9 VH #34		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **NGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
155	G9 VL #34		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRSSNIGN** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGQRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
156	G9 VH #35		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFN**N** **HGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEYTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
157	G9 VL #35		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRSSNIGC** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**GISERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DRLAAYV**FGTGTKVTVL
158	G9 VH #36		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
159	G9 VL #36		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRISNIGN** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGSGTKVTVL
160	G9 VH #37		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**Y** **HGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
161	G9 VL #37		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGN** **HSVY**WYQQVPGAAPKLLMY**ESDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGVYV**FGSGTKVTVL

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
162	G9 VH #38		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
163	G9 VL #38		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRRSNIGY** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**GDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
164	G9 VH #39		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFNN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
165	G9 VL #39		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGN** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**WSGHRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DRLGGYV**FGTGTKVTVL
166	G9 VH #40		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISRDGSGKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
167	G9 VL #40		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGN** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**GVGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DRLGGYV**FGTGTKVTVL
168	G9 VH #41		Igual que VH #39 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFNN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
169	G9 VL #41		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGS** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YNGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGSGTKVTVL
170	G9 VH #42		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSKQYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKDTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
171	G9 VL #42		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGS** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YNGHRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
172	G9 VH #43		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFGH **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGRNQYYVD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
173	G9 VL #43		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRTSNIGR** **HFVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YGDMRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
174	G9 VH #44		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGTNKYYRD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGALGDYYYTYGLDV**WGQGTTVTVSS
175	G9 VL #44		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSKSNIGR** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YSDMRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
176	G9 VH #45		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSRGYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
177	G9 VL #45		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSRSNIGR** **HCVD**WYQQVPGAAPKLLIY**FDDLRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DRLAGYV**FGSGTKVTVL
178	G9 VH #46		EVQLLESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VIAYDGSRKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
179	G9 VL #46		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSHSNIGR** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**FTDYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DLLAGYV**FGTGTKVTVL
180	G9 VH #47		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFN**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISMDGSRKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
181	G9 VL #47		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSPSNIGR** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**FTDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDETDYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
182	G9 VH #48		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFT**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISSDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
183	G9 VL #48		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGS** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YGGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
184	G9 VH #49		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRD **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGWNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
185	G9 VL #49		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSKSNIGS** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YGGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
186	G9 VH #50		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
187	G9 VL #50		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGG** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YTGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGAYV**FGTGTKVTVL
188	G9 VH #51		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNPKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
189	G9 VL #51		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGS** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YTGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
190	G9 VH #52		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISSDGSNKYYSD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
191	G9 VL #52		QSVLTQPPSASRTPGQTVSISC**SGNNSNIGT** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YTGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
192	G9 VH #53		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYRAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
193	G9 VL #53		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**FGGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
194	G9 VH #54		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
195	G9 VL #54		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSHSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YGGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
196	G9 VH #55		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGMEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDA**WGQGTTVTVSS
197	G9 VL #55		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSHSNIGS** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YSVYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
198	G9 VH #56		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VIAYDGRNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
199	G9 VL #56		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGNHSNIGN** **HFVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YSWYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
200	G9 VH #57		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
201	G9 VL #57		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSHSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YTGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
202	G9 VH #58		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISSDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LGASGPYYYTYGLDV**WGQGTTVTVSS
203	G9 VL #58		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HTVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YTGMRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DKLGGYD**FGSGTKVTVL
204	G9 VH #59		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSD **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSRKYYED** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
205	G9 VL #59		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTKSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**WSGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
206	G9 VH #60		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSD **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VIAFDGSRKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
207	G9 VL #60		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRPSNIGR** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YFGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
208	G9 VH #61		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
209	G9 VL #61		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGYDSNIGR** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YYGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DLLGGYV**FGTGTKVTVL
210	G9 VH #62		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
211	G9 VL #62		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTISNIGR** **HSVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YNGHRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
212	G9 VH #63		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISRDGSHKYYAD** **SVKG**RFTISRGNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
213	G9 VL #63		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRYSNIGR** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YIGHRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
214	G9 VH #64		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGHGKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
215	G9 VL #64		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YIGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
216	G9 VH #65		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **NGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSKKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDF**WGQGTTVTVSS
217	G9 VL #65		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTTSNIGR** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YNGWRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
218	G9 VH #66		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISFDGSRKYYVD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
219	G9 VL #66		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGKNSNIGN** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DFGQRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
220	G9 VH #67		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISSDGSKNYYVD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
221	G9 VL #67		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGN** **HFVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DFSQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLVGYV**FGTGTKVTVL

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
222	G9 VH #68		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAQGKGLEWVA**VISYDGSREYYGD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
223	G9 VL #68		QSMLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRHSNIGS** **HEVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DFGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
224	G9 VH #69		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSD **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGCNQYYPD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
225	G9 VL #69		QSGLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRTSNIGN** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GFGVRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGSYV**FGTGTKVTVL
226	G9 VH #70		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGSNKYYTD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
227	G9 VL #70		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGKNSNIGR** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**WFGTRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DRLGGYV**FGTGTKVTVL
228	G9 VH #71		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGSNKYYLD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
229	G9 VL #71		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGY** **HPVH**WYQQVPGAAPKLLIY**DFGLRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLSISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
230	G9 VH #72		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFT**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISHDGCNNYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGAYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
231	G9 VL #72		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGR** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGQRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
232	G9 VH #73		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYGD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
233	G9 VL #73		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGS** **HAVD**WYQQVPGAAPKLLMY**GIDQRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGTGTKVTVL
234	G9 VH #74		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGTNKYYSD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
235	G9 VL #74		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGS** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGERPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGTGTKVTVL
236	G9 VH #75		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
237	G9 VL #75		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGS** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DFGLRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DMLGGYV**FGTGTKVTVL
238	G9 VH #76		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
239	G9 VL #76		QSVLTQPPTASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGN** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DIGFRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
240	G9 VH #77		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYSD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
241	G9 VL #77		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSHSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLMY**DFGQRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
242	G9 VH #78		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISCDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
243	G9 VL #78		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGS** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**WFGERPS**GVPDR FSGSPSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
244	G9 VH #79		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGGSGEYYYSPGLDV**WGQGTTVTVSS
245	G9 VL #79		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGS** **RSVT**WYQQVPGAAPKLLMY**WFGHRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLAEYV**FGTGTKVTVL
246	G9 VH #80		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSKQYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
247	G9 VL #80		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGY** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**YFGNRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
248	G9 VH #81		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNTYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGAYGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
249	G9 VL #81		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGTNSNIGS** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLIY**DFGDRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DRLGGYV**FGTGTKVTVL
250	G9 VH #82		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGRRNYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LGAYGPYYYSYGLDV**WGQGTMVTVSS
251	G9 VL #82		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGGNSNIGC** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GMGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
252	G9 VH #83		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGGNTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGANGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
253	G9 VL #83		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGTNSNIGN HAVNWYQQVPGAAPKLLMYGLGMRPSGVPDR FSDSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL
254	G9 VH #84		Igual que VH #31 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
255	G9 VL #84		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGHNSNIGS HTVNWYQQVPGAAPKLLMYEIGYRPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLADYVFGSGTKVTVL
256	G9 VH #85		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAYDGSRKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
257	G9 VL #85		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGS HDVTWYQQVPGAAPKLLMYDMWERPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLGGYVFGSGTKVTVL
258	G9 VH #86		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN QGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAYDGSKKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
259	G9 VL #86		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGS HFVHWYQQVPGAAPKLLMYEYGWRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAIWD DRLVGYVFGSGTKVTVL
260	G9 VH #87		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVTVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGAYGDYYYSYGLDGWGQGTTVTVSS
261	G9 VL #87		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRQSNIGS HYVHWYQQVPGAAPKLLMYGIGERPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DRLVGYVFGSGTKVTVL
262	G9 VH #88		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN FGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSRKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGAYGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
263	G9 VL #88		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGV HSVHWYQQVPGAAPKLLMYGIGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DRLAGYVFGTGTKVTVL
264	G9 VH #89		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDEWGQGTTVTVSS
265	G9 VL #89		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGN HYVHWYQQVPGAAPKLLMYSIGLRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DRLAGYVFGTGTKVTVL
266	G9 VH #90		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIAADGRKKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGAWGDYYYTYGLDSWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
267	G9 VL #90		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRYSNIGN** **HSVH**WYRQVPGAAPKLLMY**GIDYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
268	G9 VH #91		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VIGYDGYRKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
269	G9 VL #91		QSVLTQPPSASRTPGQTVPISC**SGRHSNIGN** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGTGTKVTVL
270	G9 VH #92		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VIAYDGRKKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
271	G9 VL #92		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGN** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GTGHRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ASWD** **DGLAGYV**FGSGTKVTVL
272	G9 VH #93		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
273	G9 VL #93		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRKSNIGS** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GYGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**AMWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
274	G9 VH #94		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
275	G9 VL #94		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSISNIGS** **HSVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GLGYRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
276	G9 VH #95		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFN**N** **NGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISKDGRNKYYGD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGAYGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
277	G9 VL #95		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSKSNIGS** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GICQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
278	G9 VH #96		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISRDGRRKYYSD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGALGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
279	G9 VL #96		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**GIGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
280	G9 VH #97		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISNDGTNKYYTD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
281	G9 VL #97		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSKSNIGR** **HFVH**WYQQVPGAAPKLLMY**ANGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
282	G9 VH #98		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN NGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGRNKYYED SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSFGLDVWGQGTTVTVSS
283	G9 VL #98		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSISNIGR HAVHWYQQVPGAAPKLLMYYFGERPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
284	G9 VH #99		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEHTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
285	G9 VL #99		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGR HHVHWYQQVPGAAPKLLMYGIGYRPSGIPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGAYVFGSGTKVTVL
286	G9 VH #100		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
287	G9 VL #100		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGNRSNIGH HSVHWYQQVPGAAPKLLMYGISERPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
288	G9 VH #101		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS NYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
289	G9 VL #101		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGITSNIGR HSVHWYQQVPGAAPKLLMYGICQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
290	G9 VH #102		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGANRYYSD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
291	G9 VL #102		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGR HSVHWYQQVPGAAPKLLMYWYGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
292	G9 VH #103		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
293	G9 VL #103		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGYNSNIGR HYVHWYQQVPGAAPKLLMYSNGLRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
294	G9 VH #104		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYVD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGHGTTVTVSS
295	G9 VL #104		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGINSNIGR HYVNWYQQVPGAAPKLLIYADGWRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGAYVFGSGTKVTVL
296	G9 VH #105		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGGNQYYVD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
297	G9 VL #105		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**FNGVRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLTISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLADYV**FGSGTKVTVL
298	G9 VH #106		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGHNQYYQD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
299	G9 VL #106		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGANSNIGR** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLIY**YDGMRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGPQSEDEADYYC**ATWD** **DRLVGYV**FGTGTKVTVL
300	G9 VH #107		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISHDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
301	G9 VL #107		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGINSNIGY** **HYVH**WYQQVPGAGPKLLIY**GSGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLVGYV**FGTGTKVTVL
302	G9 VH #108		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
303	G9 VL #108		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGHNSNIGY** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLIY**GDGWRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**GTWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
304	G9 VH #109		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVHQAPGKGLEWVA**VISHDGSKQYYAD** **SLKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LGASGDYYYSYGLDY**WGQGTTVTVSS
305	G9 VL #109		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGHNSNIGY** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLIY**GDGWRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
306	G9 VH #110		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFG**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYGD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGAYGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
307	G9 VL #110		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HSVD**WYQQVPGAAPKLIIY**GIGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLTISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
308	G9 VH #111		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGAYGDYYYSYGLDF**WGQGTTVTVSS
309	G9 VL #111		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLIY**GVGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
310	G9 VH #112		EVQLLESGGGVVQPGSSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNSLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
311	G9 VL #112		QSVLTQPPSASGTPGQTASISC**SGSNSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLIY**GGGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
312	G9 VH #113		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFTN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSNKYYAD SVKGRFTIPRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
313	G9 VL #113		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGRNSNIGR HSVHWYQQVPGAAPKLLIYDVGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DWLAGYVFGSGTKVTVL
314	G9 VH #114		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLKPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
315	G9 VL #114		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGR HSVHWYQQVPGAAPKLLIYGDGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DRLGGYVFGSGTKVTVL
316	G9 VH #115		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGAFGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
317	G9 VL #115		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGNKSNIGR HYVHWYQQVPGAAPKLLMYYDGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWD DRLGGYVFGTGTKVTVL
318	G9 VH #116		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFLFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGAFGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
319	G9 VL #116		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGM HYVHWYQQVPGAAPKLLMYYSGLRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL
320	G9 VH #117		EVQLLESGGGVVQPGRSPRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
321	G9 VL #117		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSRSNIGR HYVHWYQQVPGAAPKLLMYDYFYRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGTGTKVTVL
322	G9 VH #118		Igual que VH #73 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYGD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDVWGQGTTVTVSS
323	G9 VL #118		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGSNSNIGN HYVHWYQQVPGAAPKLLIYDFGYRPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DSLGGYVFGSGTKVTVL
324	G9 VH #119		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGWSKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDAWGQGTTVTVSS
325	G9 VL #119		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISCSGNYSNIGT HYVHWYQQVPGAAPKLLIYDFGHRPSGVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWD DRLAGYVFGSGTKVTVL
326	G9 VH #120		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDLWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
327	G9 VL #120		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSYSNIGS** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DFGERPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL
328	G9 VH #121		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGGNAYYAD** **SVKG**RFTISRDNSENTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
329	G9 VL #121		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGS** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLIY**WGGLRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ALWD** **DRLGGY**VFGTGTKVTVL
330	G9 VH #122		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGGYKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LSLSGDYYYSYGFDG**WGQGTTVTVSS
331	G9 VL #122		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSKSNIGS** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DFGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**GTWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVL
332	G9 VH #123		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGRNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGAKGDYYYSYGLDL**WGQGTTVTVSS
333	G9 VL #123		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGNRSNIGS** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLIY**SMGQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGTGTKVTVL
334	G9 VH #124		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY** **ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
335	G9 VL #124		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSHSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YGGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DRLVGYV**FGSGTKVTVL
336	G9 VH #125		Igual que VH #14 EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
337	G9 VL #125		Igual que VL #26 QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVL

Las secuencias de las CDRs individuales de las regiones VH y VL de los anticuerpos a IL-17 humana totalmente madurados de afinidad del IL17-TN-L7-G9 en la tabla anterior, pueden ser alineadas para proporcionar las secuencias de CDR de consenso tales como las descritas en la siguiente tabla.

Tabla 22.

Región de CDR	Identificador de Secuencia	Secuencia de Consenso
CDR-H1	SEQ ID NO.:338	X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 N Y G M H D N Y H H Q F
CDR-H2	SEQ ID NO.:339	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} V I S Y D G S N K Y Y A D S V K G A N R R Q S L G S T K T V H G S R G R W H N T F H G A E C C Y G P M Y S R K A E Q A L

Región de CDR	Identificador de Secuencia	Secuencia de Consenso
CDR-H3	SEQ ID NO.:340	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} V G A S G D Y Y Y S Y G L D V L S L Y P T P L Y G L F N F E G F W A F N K K
CDR-L1	SEQ ID NO.:341	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} S G R N S N I G R H Y V D S Q S R S H T K N S T N N H H P A Y H R I T F T I Y Y C T Y T K V H K I G M E G P A D D A S H C M G D
CDR-L2	SEQ ID NO.:342	X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 Y D G Q R P S G I S I D F D Y W T V E F S W L S N C H E G F W A Y M V V M T L S N F D
CDR-L3	SEQ ID NO.:343	X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} A T W D D S L G G Y V G S A A D M W E L R D I M V L S K H G F

Los datos de secuencia para CDR-H1 de las regiones VH de los anticueros a IL-17 totalmente humanos madurados de afinidad de IL17-TN-L7-

G9 también revelaronque el primer amino ácido (posición X_1) de CDR-H1 está preferiblemente precedido por un amino ácido seleccionado de S, R, N, T, G, y P.

Considerando las CDRs alineadas de los anticuerpos a IL-17 humana madurados de afinidad (Tabla 22) y de los anticuerpos a IL-17 totalmente humanos (Table 6) se conduce a un conjunto más exhaustivo de las secuencias de CDR de consenso. Ver, Resumen de la Invención, *supra*.

Los siguientes fueron converttidos a IgG para caracterización adicional.

Tabla 23.

SEQ ID No:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
344	G9-1VH		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
345	G9-1VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSHSNIGR HPVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YGGYRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD DRLVGYV**FGSGTKVTVLG
346	G9-3VH		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
347	G9-3VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRNSNIGS HYVH**WYQQVPGAAPKLLMY**DFGLRPS**GVPDR FSVSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD DMLGGYV**FGTGTKVTVLG
348	G9-4VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD DSLGGYV**FGSGTKVTVLG
349	G9-M3VH		Igual que base EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS **NYGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYY ADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPED TAVYYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTV TVSS
350	G9-M2VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGHNSNIGY HYVH**WYQQVPGAAPKLLIYGDGWRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**GTWD DWLGGYV**FGTGTKVTVLG
G9-1,3,4 y M2 tienen secuencia de VH idéntica al IL17-TN-L7-G9 base			
351	G9-2VH		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRN **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS

SEQ ID No:	Región de Proteína		Secuencia
			12345678901234567890123456789O
352	G9-2VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSNSNIGR** **HPVD**WYQQVPGAAPKLLIY**YDDQRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DSLGGYV**FGSGTKVTVLG
353	G9-5VH		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFR**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VIAYDGSRQYYSD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDL**WGQGTTVTVSS
354	G9-5VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGR** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLMY**YDSIRPS**GVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**GMWD** **DSLAGYV**FGSGTKVTVLG
355	G9-6VH		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**D** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGSNKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**VGASGDYYYSYGLDV**WGQGTTVTVSS
356	G9-6VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGRQSNIGN** **HYVD**WYQQVPGAAPKLLIYGDVIRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**ATWD** **DWLAGYV**FGSGTKVTVLG
357	G9-M1VH		EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFS**N** **YGMH**WVRQAPGKGLEWVA**VISYDGGYKYYAD** **SVKG**RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAK**LSLSGDYYYSYGFDG**WGQGTTVTVSS
358	G9-M1VL		QSVLTQPPSASGTPGQTVSISC**SGSKSNIGS** **HYVH**WYQQVPGAAPKLLMYDFGQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSEDEADYYC**GTWD** **DWLGGYV**FGTGTKVTVLG

Igualmente, los métodos de selección de maduración de afinidad también se emplearon para generar anticuerpos a IL-17 totalmente humanod madurados de afinidad a partir de IL-17-TN-K7-B6. (Las secuencias de amino ácido de las regiones VH y VL del anticuerpo IL-17-TN-K7-B6 totalmente humano se muestran en la Tabla 6 anterior.) Una librería de cadena ligera es construida para contener mutagénesis limitada en los siguientes residuos: CDRL1: 28, 30, 31, 32; CDRL2: 50, 53, 55; CDRL3: 91, 92, 93, 96, 97 (numeración Kabat). Esta librería también contiene las retro mutaciones de línea germinal de marco V2I, M4L, y L104V así como las diversidades binarias en la posición 77 (S/G), 84(G/A), y 100(P/Q) para permitir hacer línea germinal de marco durante las selecciones de librería. Se hacen dos librerías de cadena pesada para contener mutagénesis limitada en CDRH1 y CDRH2 en los residuos 30, 31, 33, 34, 35, 52a, 53, 54, 55, 56, 57, y 58 (numeración Kabat) o en CDRH3 en los residuos 95 - 100, 100a - 100i, y 102. Las librerías de cadena pesada también contiene una retro mutación de línea germinal de marco P108T además de las diversidades binarias en los residuos 16(S/E), 18(V/L), 20(V/I), y 73(K/E) para permitir hacer línea germinal de marco durante las selecciones de librería. Las tres librerías son seleccionadas por separado

disminuyendo las concentraciones de IL-17 humana, IL-17 cyno, o IL-17A/F humana. Las secuencias de CDR mutada son entonces recombinadas en una librería y la librería recombinada es sometida a condiciones de selecciónmás severas antes de identificar los anticuerpos individuales.

La siguiente tabla provee una lista de secuencias de amino ácido de las regiones VH de anticuerpos a IL-17 totalmente humanos, madurados de afinidad derivados de IL-17-TN-K7-B6. Los residuos de amino ácido de las CDRs individuales de cada secuencia de VH se indican en negrita.

Tabla 24. Lista de secuencias de amino ácido de variantes de B6 VH madurados de afinidad

Clon	SEQ ID NO:	VH
J313M2S3#11	359	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGITDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#45	360	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGWTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#61	361	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGAVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#14	362	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**VSYGIC**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#26	363	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SSYGIV**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGATDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#86	364	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SSYGIV**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGATDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDI**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#82	365	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SSYGIV**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGATDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYDTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#59	366	EVQLVQSGAEVKKPGESLKVSCKASGGSF**KSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITIFFGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYNTHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#90	367	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYDTHDLDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#16	368	EVQLVQSGAEVKMPGSSLKISCKASGGSF**RGYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGWADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYDTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#24	369	EVQLVQSGAEVKMPGSSLKISCKASGGSF**RGYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGWADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYDTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#42	370	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**KGYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGWTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#78	371	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**KGYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGWTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYDTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#18	372	EVQLVQSGAEVKKPGESLKVSCKASGGRF**RTYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGWTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**VPNEFWNGYYATDYFDN**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#30	373	EVQLVQSGAEVKKPGESLKVSCKASGGRF**RTYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGWTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYTTHDFDS**WGQGTTVTVSS

Clon	SEQ ID NO:	VH
J313M2S3#12	374	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**ISYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#13	375	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**ISYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**VPNEFWNGYYATQDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3# 2	376	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**ISYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**VPNEFWNGYYATDYFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#46	377	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**ISYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYTTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#28	378	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKISCKASGGSF**LSYGIS**WVRQAPGLG LEWMG**GITLFFGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYSTHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#74	379	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITLFFGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#34	380	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITLFFGISDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYTTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#69	381	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGAVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYTTHDFDA**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#85	382	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGMEDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYSTHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#15	383	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SGYGTS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGAVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#31	384	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SGYGTS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGAVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPHEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#25	385	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SGYGTS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGAVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYDTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#49	386	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**SGYGTS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGAVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYSTHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3# 6	387	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**SGYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGIVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#75	388	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**SGYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGIVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#17	389	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**GGYGIG**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGFADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYSTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#79	390	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**SSYGIC**WVRQAPGQG LEWMG**GVTTFFGFADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#94	391	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**TSYGIS**WVRQAPGQG LEWVG**GITTFFGVADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPHEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#37	392	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**RGYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGMTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#81	393	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#77	394	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**RSYGIG**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGVEDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#54	395	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**LSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGISDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS

Clon	SEQ ID NO:	VH
J313M2S3#89	396	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**PSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGIRDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#32	397	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**SSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITVFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**VPNEFWNGYYATQDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#55	398	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**SSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITLFFGTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYDTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#27	399	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGMVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#50	400	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGMVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYSTHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#39	401	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**TSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYSTHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#91	402	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**TSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYFATNDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3# 5	403	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGITDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYDTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#47	404	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**ISYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYTTHDFDS**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#72	405	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**ISYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITVFFGHVYYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYSTHDFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3# 1	406	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**ISYGYN**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESSEFWNGYYCTQDFDL**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#44	407	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**LSYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGLADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESSEFWNGYYCTQDFDL**WGQGTTVTVSS
J313M2S3# 3	408	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**TTYGMN**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGWADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESSEFWNGYYCTQDFDL**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#29	409	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SSYGFG**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGIADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESSEFWNGYYVTNDFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#10	410	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESNEFWNGYYPTLDLDS**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#23	411	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESNEFWNGYYPTQDYDF**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#20	412	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESSAFWNGYYNTNDLDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#35	413	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESTEFWNGYYNTNDYDN**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#16	414	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESNDFWNGYYTTDDFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#18	415	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESNDFWNGYYTTDDLDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#27	416	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ESNDFWNGYYTTDDFDC**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#15	417	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**VPNEFWNGYFPTQDFDY**WGQGTTVTVSS

Clon	SEQ ID NO:	VH
J299M2S3#17	418	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**ETNEFWNGYFPTQDFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#43	419	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYFPTQDFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#32	420	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYFPTLDFDC**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#42	421	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQD**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYFATNDFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#11	422	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYATDNFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#13	423	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYSTDHFDC**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#14	424	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**VPNDFWNGYFATDYFDD**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#21	425	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYFATDHFDF**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#28	426	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYDTDHFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#2	427	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**DPNEFWNGYYATHDFDH**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#23	428	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**GSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGWADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNEFWNGYYSTDHFDY**WGQGTTITVSS
J294M2S3#27	429	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**PSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITFFFGAADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#62	430	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**ISYGTS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#1	431	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**ISYCTS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGSADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#39	432	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYSTS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#65	433	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**ISYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#14	434	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J299M2S3#24	435	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFLTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#42	436	EVQLVQSGAEVKKPGESLKVSCKASGGSF**TSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHMFATTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#5	437	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**ISYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGATDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#19	438	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKISCKASGGSF**RSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGFIDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#44	439	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**RSYVIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS

Clon	SEQ ID NO:	VH
J294M2S3#12	440	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**IVYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#2	441	EVQLVQSGAEVKKPGESLKVSCKASGGSF**LTYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFLGTVNYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#23	442	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**TSYVFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPLLGISDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#34	443	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**TSYGVS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTILGTSDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#47	444	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**ISYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPIFGTGDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#15	445	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**WSYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFESADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#25	446	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKISCKASGGSF**TSYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGLADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#21	447	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SGYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGSAYYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#24	448	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**SSYVFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGIADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#88	449	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**TSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITNFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#13	450	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**GSYVIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGSTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J313M2S3#93	451	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**SSYGIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITHFFGTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#28	452	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**RSYIIS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#16	453	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKVSCKASGGSF**ISYGYS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGTTDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#29	454	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**ISYGYN**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#11	455	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**LSYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGFADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#37	456	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**SSYVFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#10	457	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF**ISYDYS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGIVNYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#8	458	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**GSYDYS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFFGASTYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#30	459	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**HSYDYS**WVRQAPGQG LEWMG**GITSFFGTEDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#33	460	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**TGYVYS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#17	461	EVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGGSF**TSYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGTAIYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS

Clon	SEQ ID NO:	VH
J294M2S3#20	462	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**SSYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPILGTENYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#38	463	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**SSYDYS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGMSSYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#36	464	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSF**TRYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGTSNYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#6	465	EVQLVQSGAEVKKPGSSLKISCKASGGSF**ISYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGFSNYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#18	466	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**SSYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#35	467	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**SSYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITTFLGTVVYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#32	468	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**SSYVVS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFLGTVDYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#22	469	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASGGSF**ISYGFH**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTDNYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#41	470	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**ISYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGLGTYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#31	471	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**LSYDFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGAANYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS
J294M2S3#48	472	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF**LSYGFS**WVRQAPGQG LEWMG**GITPFFGTADYAQKFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTVSS

La tabla siguiente provee una lista de secuencias de amino ácido de las regiones VL de los anticuerpos a IL-17 totalmente humanos, madurados de afinidad derivados de IL-17-TN-K7-B6. Los residuos de amino ácido de las CDRs individuales de cada secuencia VL se indican en negrita.

Tabla 25.

Clon	SEQ ID NO:	Región Variable de Cadena Ligera (VL)
J313M2S3#11	473	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQIIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSYDLPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#88	474	EIVLTQPPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSYDLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#32	475	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEDA**GTYYCHQSYWLPNT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#77	476	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSGS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEDA**ATYYCHQSYNLPIT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#28	477	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASWSQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSYDLPYT**FGQGTKVDIK

Clon	SEQ ID NO:	Región Variable de Cadena Ligera (VL)
J313M2S3#12	478	EIVLTQSPDFQSVTLKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASNSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSMSLPHT**FGQGTKVDIK
J294M2S3#10	479	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J294M2S3#21	480	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPPRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J294M2S3#35	481	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGADFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J299M2S3#17	482	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFGGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J299M2S3#42	483	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLVK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J294M2S3#44	484	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQPPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J294M2S3#16	485	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPGQSPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J299M2S3#11	486	EIVLTQSPDFQSATPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQGTSLPHT**FGQGTKVDIK
J299M2S3#13	487	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQGTSLPHT**FGQGTKVDIK
J299M2S3#14	488	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASQSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#16	489	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSDILPHT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#50	490	EIVLTQSPDFQSVTPKGKVTITC**RASQDIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASYSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSDILPHT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#69	491	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGAALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSNP**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSDILPQT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#39	492	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSSLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSDFLPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#85	493	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSSLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASYPIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSDILPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#94	494	EIVLTQSPDFRSVTPKEKVTITC**RASQNIGSALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSDDLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#2	495	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSNS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSSWLPHT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#86	496	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASESMS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSS#LPHS**FGPGTKVDIK

Clon	SEQ ID NO:	Región Variable de Cadena Ligera (VL)
J313M2S3#89	497	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGYELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSSELPHT**FGRGTKVDIK
J313M2S3#91	498	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPGQSPKLLIK**YASYSSS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSSCLPHT**FGQGTKVGIK
J313M2S3#13	499	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQEIGFALH**WYQ QKPGQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTEELPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#15	500	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGAELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTDRLPYS**FGPGTKVDIK
J313M2S3#78	501	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTFSLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#17	502	DIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQPPKLLIK**YASHSTS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTDSLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#93	503	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTSDLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#49	504	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSMS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQTNSLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#9	505	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSGLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASESMS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQTDWLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#3	506	EIVLTQSPDFQSVTPREKVTITC**RASQDIGSDLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTNSLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#37	507	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIDSDLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTFNLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#44	508	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSDLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASNSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTAYLPQT**FGPGTIVDIK
J313M2S3#42	509	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSDLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASYSTS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTDGLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#62	510	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASESIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTDSLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#65	511	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSAS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQTTLLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#23	512	EIVLTQSPDFQSVTPKGKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSGS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQGFSLPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#74	513	EVVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASESGS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSFCLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#26	514	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASSSTS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSTSLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#54	515	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASSSLS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSDYLPYT**FGQGTIVDIK

Clon	SEQ ID NO:	Región Variable de Cadena Ligera (VL)
J313M2S3#1	516	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGEALH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSDWLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#18	517	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQEIGASLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSAS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEDA**ATYYCHQSDGLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#55	518	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGGELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSNDLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#59	519	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIETELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQTYGLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#24	520	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSDLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSMGLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#25	521	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGYELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSFTLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#47	522	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGTELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHCIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSESLPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#5	523	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSDTLPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#14	524	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASESVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSTNLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#34	525	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSSILPHT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#45	526	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSTWLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#90	527	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSAFLPYI**FGQGTKVDIK
J313M2S3#27	528	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASYSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSISLPQT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#33	529	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSTS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**ATYYCHQSASLPIT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#29	530	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSGLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASYSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSAYLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#81	531	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSAVLPDT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#31	532	EIVLTQSPDFQSVAPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASSSIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSSDLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#72	533	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIDSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASESIS**GVPSRFSGSGSGTDFALT INGLEAEDA**GTYYCHQSFSLPYT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#75	534	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIDSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASESIS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSAFLPYT**FGQGTKVDIK

Clon	SEQ ID NO:	Región Variable de Cadena Ligera (VL)
J313M2S3#6	535	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIDSDLH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSYSLPFN**FGPGTKVDIK
J313M2S3#79	536	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSYMLPYS**FGPGTKVDIK
J313M2S3#82	537	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGEELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASSSPS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSFSLPVT**FGPGTKVDIK
J313M2S3#30	538	EIVLTQSPDFQSVAPKEKVTITC**RASQNIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSISLPYT**FGQGTKVDIK
J313M2S3#46	539	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQAIGSELH**WYQ QKPDQSPKLLIK**YASYSVS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDA**GTYYCHQSASLPYT**FGQGTKVDIK

Las secuencias de las CDRs individuales de las regiones VH y VL de los anticuerpos a IL-17 totalmente humanos, madurados de afinidad a partir de IL17-TN-K7-B6 en las anteriores tables pueden ser alineadas para proporcionar las secuencias de CDR de consenso tales como las mostradas en la siguiente tabla.

Tabla 26.

Región de CDR	Identificador de Secuencia	Secuencia de Consenso
CDR-H1	SEQ ID NO.:540	X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 S Y G I S G D F G T V T C V S Y N R A M V C V H I
CDR-H2	SEQ ID NO.:541	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} G I T P F F G T A D Y A Q K F Q G V H I L M I T N D N M L S V Y T V E W S S L S A A E T I L F D V V L P I S M I F V G H R

Región de CDR	Identificador de Secuencia	Secuencia de Consenso
CDR-H3	SEQ ID NO.:542	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} E P N E F W N G Y Y T T H D F D Y D S S D W G A H L S V T T A Y F S N Y L H A D P N C V I H A D
CDR-L1	SEQ ID NO.:543	X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} R A S Q N I G S A L H W V D D Y E E E A E D S A I E F G T G
CDR-L2	SEQ ID NO.:544	X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 Y A S H S I S Q P V P Y C T E N N A S M W L G S F P Q
CDR-L3	SEQ ID NO.:545	X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 H Q S T S L P H T T D D Y S G A N Q A Y G F I S I I V N F T D L N F N I Y E W M C E R V L M

Los datos de secuencia para CDR-H1 de las regiones VH de los anticuerpos a IL-17 totalmente humanos, madurados de afinidad a partir de

IL17-TN-K7-B6 también revelaron que el primer amino ácido (posición X_1) de CDR-H1 está precedido preferiblemente por un amino ácido seleccionado de R, S, I, T, G, L, K, V, P, W, y H.

Considerando las CDRs alineadas de los anticuerpor a IL-17 totalmente humanos, madurados de afinidad (Tablas 22 y 26) y de los anticuerpos a IL-17 totalmente humanos (Tabla 6) conduce a un conjunto más exhaustivo de secuencias de CDR de consenso. Ver, Resumen de la Invención, *supra*.

Las siguientes fueron convertidas a IgG para caracterización adicional.

Tabla 27.

SEQ ID No:	Región de Proteína			Secuencia
				12345678901234567890123456789O
546	pJP243 B6.1 #5VH (B6-5VH)			EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRS **YGIS**WVRQAPGQGLEWMG**GITHFFGITDYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARE**PNDFWNGYYDTHDFDS**WGQGTTVTV SS
	pJP243 B6.1 #5VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:546	**SYGIS**
	pJP243 B6.1 #5VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:546	**GITHFFGITDYAQKFQG**
	pJP243 B6.1 #5VH	CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:546	**EPNDFWNGYYDTHDFDS**
547	pJP244 B6.1 #5VK (B6-5Vk)			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGS ELH**WYQQKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDA**ATYYCHQSDT LPHT**FGQGTKVDIK
	pJP244 B6.1 #5VK	CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:547	**RASQNIGSELH**
	pJP244 B6.1 #5VK	CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:547	**YASHSIS**
	pJP244 B6.1 #5VK	CDR-L3	Residuos 84-97 de SEQ ID NO.:547	**ATYYCHQSDTLPHT**
548	pJP245 B6.1 #15VH (B6-15VH)			EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFSG **YGTS**WVRQAPGQGLEWMG**GITHFFGAVDYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARD**PNEFWNGYYATHDFDY**WGQGTTVTV SS
	pJP245 B6.1 #15VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:548	**GYGTS**
	pJP245 B6.1 #15VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:548	**GITHFFGAVDYAQKFQG**
	pJP245 B6.1 #15VH	CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:548	**DPNEFWNGYYATHDFDY**

SEQ ID No:	Región de Proteína			Secuencia
				12345678901234567890123456789O
549	pJP246 B6.1 #15Vk (B6-15Vk)			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQNIGA ELH**WYQQKPDQSPKLLIK**YASHSIS**GVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC**HQTDR LPYS**FGPGTKVDIK
	pJP246 B6.1 #15Vk	CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:549	**RASQNIGAELH**
	pJP246 B6.1 #15Vk	CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:549	**YASHSIS**
	pJP246 B6.1 #15Vk	CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:549	**HQTDRLPYS**
550	pJP247 B6.1 #16VH (B6-16VH)			EVQLVQSGAEVKMPGSSLKISCKASGGSFRG **YGIS**WVRQAPGQGLEWMG**GITPFFGWADYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAR**DPNEFWNGYYDTHHFDY**WGQGTTVTV SS
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:550	**GYGIS**
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:550	**GITPFFGWADYAQKFQG**
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H3	Residuos 99 -115 de SEQ ID NO.:550	**DPNEFWNGYYDTHHFDY**
551	pJP248 B6.1 #16Vk (B6-16Vk)			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGS ALH**WYQQKPDQSPKLLIK**YASHSVS**GVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC**HQSDI LPHT**FGPGTKVDIK
	pJP248 B6.1 #16Vk	CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:551	**RASQDIGSALH**
	pJP248 B6.1 #16Vk	CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:551	**YASHSVS**
	pJP248 B6.1 #16Vk	CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:551	**HQSDILPHT**
552	pJP249 B6.1 #17VH (B6-17VH)			EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGG **YGIG**WVRQAPGQGLEWMG**GITPFFGFADYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAR**DPNEFWNGYYSTHDFDS**WGQGTTVTV SS
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:552	**GYGIG**
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:552	**GITPFFGFADYAQKFQG**
	pJP247 B6.1 #16VH	CDR-H3	Residuos 99 -115 de SEQ ID NO.:552	**DPNEFWNGYYSTHDFDS**
553	pJP252 B6.1 #17Vk (B6-17Vk)			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGS ELH**WYQQKPDQPPKLLIK**YASHSTS**GVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC**HQTDS LPYT**FGPGTKVDIK
	pJP252 B6.1 #17Vk	CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:553	**RASQDIGSELH**
	pJP252 B6.1 #17Vk	CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:553	**YASHSTS**

SEQ ID No:	Región de Proteína			Secuencia
				12345678901234567890123456789O
	pJP252 B6.1 #17Vk	CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:553	**HQTDSLPYT**
554	pJP251 B6.1 #18VH (B6-18VH)			EVQLVQSGAEVKKPGESLKVSCKASGGRFR**T YGISW**VRQAPGQGLEWMG**GITNFFGWTDYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAR**VPNEFWNGYYATDYFDN**WGQGTTVTV SS
	pJP251 B6.1 #18VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:554	**TYGIS**
	pJP251 B6.1 #18VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:554	**GITNFFGWTDYAQKFQG**
	pJP251 B6.1 #18VH	CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:554	**VPNEFWNGYYATDYFDN**
555	pJP250 B6.1 #18Vk (B6-18Vk)			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQEIGA SLH**WYQQKPDQSPKLLIK**YASHSAS**GVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC**HQSDG LPYT**FGQGTKVDIK
	pJP250 B6.1 #18Vk	CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:555	**RASQEIGASLH**
	pJP250 B6.1 #18Vk	CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:555	**YASHSAS**
	pJP250 B6.1 #18Vk	CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:555	**HQSDGLPYT**
556	pJP253 B6.1 #46VH (B6-46VH)			EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGGSFI**S YGISW**VRQAPGQGLEWMG**GITHFFGSTDYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARE**PNEFWNGYYTTHDFDS**WGQGTTVTV SS
	pJP253 B6.1 #46VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:556	**SYGIS**
	pJP253 B6.1 #46VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:556	**GITHFFGSTDYAQKFQG**
	pJP253 B6.1 #46VH	CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:556	**EPNEFWNGYYTTHDFDS**
557	pJP254 B6.1 #46Vk (B6-46Vk)			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQAIGS ELH**WYQQKPDQSPKLLIK**YASYSVS**GVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC**HQSAS LPYT**FGQGTKVDIK
	pJP254 B6.1 #46Vk	CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:557	**RASQAIGSELH**
	pJP254 B6.1 #46Vk	CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:557	**YASYSVS**
	pJP254 B6.1 #46Vk	CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:557	**HQSASLPYT**
558	pJP255 B6.1 #44VH (B6-44VH)			EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFL**S YGFS**WVRQAPGQGLEWMG**GITPFFGLADYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAR**ESSEFWNGYYCTQDFDL**WGQGTTVTV SS

SEQ ID No:	Región de Proteína			Secuencia
				12345678901234567890123456789O
	pJP255 B6.1 #44VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:558	**SYGFS**
	pJP255 B6.1 #44VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:558	**GITPFFGLADYAQKFQG**
	pJP255 B6.1 #44VH	CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:559	**ESSEFWNGYYCTQDFDL**
559	pJP256 B6.1 #44Vk (B6-44Vk)			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC**RASQDIGS DLH**WYQQKPDQSPKLLIK**YASNSIS**GVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC**HQTAY LPQT**FGPGTKVDIK
	pJP256 B6.1 #44Vk	CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO.:559	**RASQDIGSDLH**
	pJP256 B6.1 #44Vk	CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO.:559	**YASNSIS**
	pJP256 B6.1 #44Vk	CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:559	**HQTAYLPQT**
560	B6.11 VH (pares con VL parental, SEQ ID NO:47)			EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFL**S YGFS**WVRQAPGQGLEWMG**GITPFFGFADYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTV SS
	B6.11 VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:560	**SYGFS**
	B6.11 VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:560	**GITPFFGFADYAQKFQG**
	B6.11 VH	CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:560	**EPNDFWNGYYTTHHFDY**
561	B6.29 VH (pares con VL parental, SEQ ID NO:47)			EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFI**S YGYN**WVRQAPGQGLEWMG**GITPFFGTADYAQ KFQG**RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAR**EPNDFWNGYYTTHHFDY**WGQGTTVTV SS
	B6.29 VH	CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO.:561	**SYGYN**
	B6.29 VH	CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO.:561	**GITPFFGTADYAQKFQG**
	B6.29 VH	CDR-H3	Residuos 99-115 de SEQ ID NO.:561	**EPNDFWNGYYTTHHFDY**

2.2: Catracterización funcional de anticuerpos a IL-17 humana

2.2.1: Protocolo del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima de IL-17

La unión a IL-17 por los anticuerpos humanos se evaluó mediante ELISA (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.1). Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 28. Unión de los anticuerpos humanos a IL-17 humana mediante ELISA

MAb	EC50 en hIL-17 ELISA (pM)
IL-17-TN-K7-**B6**	447
IL-17-TN-L7-**C8**	517
IL-17-TN-L7-**A7**	131
IL-17-TN-L7-**G9**	165
IL-17-LN-K9-**F5**	7445
IL17-**G9-1**	130
IL17-**G9-2**	180
IL17-**G9-3**	50
IL17-**G9-4**	60
IL17-**G9-5**	120
IL17-**G9-6**	120
IL17-**G9-M1**	80
IL17-**G9-M2**	80
IL17-**B6-5**	220
IL17-**B6-15**	130
IL17-**B6-16**	160
IL17-**B6-17**	130
IL17-**B6-18**	160
IL17-**B6-46**	140
IL17-**B6-11**	58
IL17-**B6-29**	90

2.2.2: <u>Potencia de neutralización de los anticuerpos a IL-17</u>

La potencia de varios anticuerpos totalmente humanos identificados mediante tecnología de despliegue de ARNm PROfusion a partir de librerías de anticuerpo humano, se evaluó usando la producción de IL-6 accionada por IL-

17 en células HS27 (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.2). La siguiente tabla resume las potencias a IL-17A humana. De debe anotar que la concentración final de IL-17A humana en estos ensayos fue 0.3 nM.

Tabla 29.

MAb Anti-IL-17	Potencia (nM)		
	IL-17A Hu	IL-17A/F Hu	IL-17A Cyno
A7	1.8	1.8	12
B6	4.5	8.1	18
C8	4.5	2.6	18
G9	0.8	2.0	12

2.2.3: Potencia de neutralización de los anticuerpos humanos madurados de afinidad

La potencia de los anticuerpos totalmente humanos derivados por maduración de afinidad de IL17-TN-L7-G9 e IL17-TN-K7-B, se evaluó usando la producción de IL-6 accionada por IL-17 en células HS27 para antígenos humano y cyno (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.2). Para el ensayo de neutralización de IL-17A murino, de rata o conejo, se usó la secreción de IL-6 inducida por IL-17 y TNF a partir de la línea celular de fibroblasto embriónico murino NIH3T3 (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.3). La tabla siguiente resume las potencias de neutralización.

Tabla 30.

MAb Anti-IL-17	Potencia (pM)					
	IL-17A Hu	IL-17A/F Hu	IL-17A Cyno	IL-17A De rata	IL-17A de Ratón	IL-17A de conejo
B6-5	18	134	12	73	64	320
B6-11	20	71	33	6100	NI	ND
B6-15	24	162	10	17	ND	ND
B6-16	26	114	13	167	ND	ND
B6-17	15	137	11	111	69	232
B6-29	134	ND	ND	ND	ND	ND
B6-44	120	288	65	ND	ND	ND
B6-46	59	ND	ND	ND	ND	ND
G9-1	27	99	604	NI	NI	ND
G9-2	24	147	157	NI	NI	NI
G9-3	334	ND	ND	ND	ND	ND
G9-4	38	119	247	NI	NI	ND

G9-5	310	ND	ND	ND	ND	ND
G9-6	884	ND	ND	ND	ND	ND
G9-M1	88	ND	ND	NI	NI	ND
G9-M2	38	44	105	NI	NI	ND

NI: Sin inhibición. ND: no determinado

2.2.3: Medida de Afinidad de anticuerpos a IL-17 mediante resonancia de plasmón superficial

La unión de los anticuerpos anti-IL-17 humanos a IL-17A/F humana recombinante purificada (HuIL-17A), cyno (IL-17A Cyno), de rata (RatIL-17A), ratón (MuIL-17A), conejo IL-17 (RabIL-17A), e IL-17A/F humana (HuIL-17A/F) se determinó mediante mediciones basadas en resonancia de plasmón superficial con un instrumento Biacore® 3000 (Biacore® AB, Uppsala, Suecia) usando HBS-EP de corrida (HEPES 10 mM [pH 7.4], NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, y 0.005% de surfactante P20) a 25°C como se describió anteriormente (Ejemplo 1.5.4). La tabla siguiente muestra las mediciones de afinidad para los anticuerpos humanos anti-IL-17A humana.

Tabla 31. Medida de Afinidad de los anticuerpos anti-IL-17 humana.

Anticuerpo humano	Antígeno de IL-17					
	HuIL-17A	HuIL-17A/F	IL-17A Cyno	RatIL-17A	MuIL-17A	RabIL-17A
G9 (M)	**2.80E-10**	**9.07E-10**	**2.07E-09**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	3.09E+05	1.07E+05	9.60E+04			
Koff (1/s)	8.65E-05	9.70E-05	1.99E-04			
G9-1 (M)	**2.57E-11**	**3.13E-12**	**2.96E-12**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	4.08E+05	3.20E+05	3.38E+05			
Koff (1/s)	1.05E-05	1.00E-06	1.00E-06			
G9-2 (M)	**<4.33E-12**	**4.37E-10**	**<2.70E-12**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	2.31E+05	1.98E+05	3.71E+05			
Koff (1/s)	<1.00E-6	8.66E-05	<1.00E-6			
G9-4 (M)	**4.69E-12**	**4.24E-12**	**3.77E-12**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	2.13E+05	2.36E+05	2.65E+05			
Koff (1/s)	1.00E-06	1.00E-06	1.00E-06			
G9-M1 (M)	**3.22E-12**	**2.44E-10**	**2.65E-12**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	3.11E+05	1.62E+05	3.77E+05			
Koff (1/s)	1.00E-06	3.95E-05	1.00E-06			
G9-M2 (M)	**8.26E-12**	**1.03E-11**	**<2.45E-12**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	2.81E+05	1.37E+05	4.08E+05			
Koff (1/s)	2.32E-06	1.41E-06	<1.00E-6			
B6 (M)	**8.40E-10**	**2.19E-08**	**9.92E-10**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	1.75E+04	7.98E+03	2.53E+04			
Koff (1/s)	1.47E-05	1.75E-04	2.51E-05			

B6-5 (M)	**3.18E-12**	**2.22E-12**	**5.39E-12**	**9.05E-12**	**3.95E-11**	**3.17E-12**
Kon (1/Ms)	7.20E+06	1.33E+07	1.21E+07	6.12E+06	2.58E+06	7.03E+06
Koff (1/s)	2.29E-05	2.95E-05	6.52E-05	5.54E-05	1.02E-04	2.23E-05
B6-15 (M)	**7.30E-12**	**6.47E-12**	**4.01E-12**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	8.25E+06	8.82E+06	1.37E+07			
Koff (1/s)	6.02E-05	5.71E-05	5.50E-05			
B6-16 (M)	**7.94E-12**	**1.64E-11**	**4.83E-12**	ND	ND	ND
Kon (1/Ms)	3.78E+06	4.00E+06	9.27E+06			
Koff (1/s)	3.00E-05	6.57E-05	4.48E-05			
B6-17 (M)	**7.85E-13**	**1.70E-12**	**1.03E-12**	**9.64E-12**	**1.13E-10**	**3.51E-12**
Kon (1/Ms)	3.95E+06	7.23E+06	1.02E+07	6.13E+06	1.49E+06	9.58E+06
Koff (1/s)	3.10E-06	1.23E-05	1.05E-05	5.91E-05	1.69E-04	3.36E-05

ND: No determinado.

2.2.4: Análisis farmacocinético de los anticuerpos a IL-17 en rata

Los estudios farmacocinéticos de los anticuerpos humanos anti-IL-17 humana se realizaron en ratas Sprague Dawley. Ratas macho fueron dosificadas intravenosamente con una sola dosis de 4 mg/kg de proteínas de anticuerpo y las muestras de suero fueron analizadas usando el método MSD quimioluminescente basado en captura de antígeno (Meso Scale Discovery). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante análisis no compartimental usando WinNonlin.

2.2.4.1: Preparación del suero de rata

Las ratas macho Sprague-Dawley alteradas quirúrgicamente (canuladas en la vena yugular, JVC) y regulares (de aproximadamente siete semanas de edad, que pesan 240-390 gramos) se compraron en Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Los animales fueron albergados en espacios mantenidos a temperatura constante y humedad bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, alimentados con concentrado de roedor normal y se dejaron alimento y agua ad libitum. Las condiciones de hibridación y clínicas de los animales se monitoreó diariamente.

Las muestras de sangre fueron recolectadas (0.2 mL) en varios puntos de tiempo, se dejaron coagular por 30 minutos a temperatura ambiente, y se centrifugaron por 8 minutos a 13,200 rpm. Luego, el suero fue transferido a tubos eppendorf y almacenadas congeladas a -80°C.

2.2.4.2: <u>Ensayo de MSD usado para cuantificar el anticuerpo a IL-17 en muestras en suero PK</u>

Las placas de estreptavidina MSD (Meso Scale Discovery) se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato que contiene 0.05% de Tween-20 (diluido de 10X PBS, Abbott Bioresearch Center, Media Room, Worcester, MA y Tween-20, Sigma, St. Louis, MO). Las placas fueron bloqueadas con 150 µL/pozo de solución de bloqueo (MSD Block, Meso Scale Discovery, diluida hasta 3% de concentración final en PBS) por 1 hora, cubiertas con agitación (600rpm) a temperatura ambiente.

Antes del análisis, las muestras en suero de rata fueron descongeladas sobre hielo, mezcladas suavemente, y centrifugadas a 14,000 rpm por 3 minutos a 4°C en una centrífuga eppendorf. Se prepararon la curva estándar y las muestras de control en suero de rata. Las muestras del estudio, muestras de curva estándar, blancos, y muestras de control de calidad se incubaron en solución en una placa separada de 96 pozos de pozo profundo de 2mL (Corning, Corning, NY) 1:1:1 = V:V:V con IL-17 humana biotinilada (0.1ug/mL en amortiguador de ensayo) e IgG anti-humana de cabra marcada con sulfo (Meso Scale Discovery, 1 µg/mL en amortiguador de ensayo) por 1 hora a temperatura ambiente. Las muestras fueron entonces tranferidas a las placas MSD e incubadas por una hora adicional con agitación (600 rpm) a temperatura ambiente. Las placas MSD fueron lavadas y se desarrollaron con Amortiguador de Lectura 2x (Meso Scale Discovery). Se midió la quimioluminescencia en diez minutos sobre el MSD Sector Imager 6000.

Se analizaron las curvas estándar usando ajuste logístico de cuatro parámetros y se calcularon las concentraciones de la muestra mediante el software XLfit4 versión 2.2.1 Construcción 16, (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Los parámetros farmacocinético se calcularon para cada animal usando el software Winonlin versión 5.0.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) mediante análisis no compartimental.

El perfil farmacocinético para los anticuerpos humanos anti-IL-17A humana se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 32. Perfil farmacocinético de los anticuerpor a IL-17 humana.

mAb	T1/2 (día)	Vss (mL/kg)	Cl (ml/hr/kg)
IL-17-B6-17	11.9	66	0.18
IL17-B6-5	11.8	68	0.18
IL-17-G9-2	11.1	130	0.37

2.3: Eficacia terapéutica de los anticuerpos a IL-17

2.3.1: Potencia de neutralización de los anticuerpos IL-17 en el modelo de KC inducido por IL-17 agudo

Dos de los anticuerpos totalmente humanos a IL-17 humana se evaluaron en el modelo de KC inducido por rhIL17 agudo in vivo. Ratones hembra BALB/cJ fueron predosificados con los anticuerpos intra-peritonealmente (i.p.), y 18 hrs después fueron inyectadas i.p. con 3µg de rhIL17 en un voumen de 500µL. Después de 1 hora, los ratones fueron sacrificados, y se evaluaron los niveles de KC mediante MesoScale. Se determinaron los valores ED50 para el % de inhibición de KC. Como se muestra en la Tabla W, tanto B6-5 como B6-17 neutralizaron totalmente la producción de KC inducida por IL-17 con ED50s de 7.5 y 17.1 mg/kg respectivamente.

Tabla 33. ED50 de los anticuerpos a anti-IL-17 en el modelo de KC inducido por IL-17 humana recombinante.

MAb Anti-IL-17	ED50 (mg/kg)
B6-5	7.5
B6-17	17.1

Ejemplo 3: Generación de moléculas de DVD-Ig™ a TNF/IL-17

3.1: Construcción de los constructos de ADN de DVD-IG a TNF/IL-17

Los dominios variables de anticuerpo anti-TNF (D2E7) son combinados con múltiples dominios variables de anticuerpo a IL-17 mediante superposición de amplificación de PCR con secuencias de ADN enlazantes intercaladas. Los productos de PCR amplificados son subclonados en vectores de expresión adecuados para expresión transitoria en células HEK293 y las regiones de marco de lectura abierto son confirmadas mediante secuenciamiento antes de la expresión de DVD-Ig.

3.2: Expresión y producción de proteínas de unión de DVD-Ig a TNF/IL17

Después de la confirmación del ADN mediante secuenciamiento, todos los constructos de ADN de DVD-Ig se expandieron en *E. coli* y el ADN es purificado usando Qiagen Hispeed Maxi Prep (CAT#12662, QIAGEN). El ADN de DVD-Ig fue transferido en células 293E fase log (0.5 x10^6/ml, viabilidad > 95%) mezclando PEI y ADN @ relación 2:1 con 0.2 μg/ml de ADN de cadena pesada y 0.3 μg/ml de ADN de cadena ligera. El complejo ADN:PEI se formó a temperatura ambiente en campana TC por quince minutos antes de agregar a las células 293E. Veinticuatro después, se agregó 0.5% de TN1 a las células 293E. En el día cinco, el sobrenadante fue recolectado para la medida de título de IgG1 humana. El sobrenadante de célula fue cosecchado en el día siete y filtrado a través de filtro de PES 0.2 μM. El sobrenadante fue purificado usando Cromatografía de Afinidad Sefarosa Proteína A de acuerdo con la instrucción del fabricante. Las DVD-Igs purificadas fueron eluidas de la columna mediante glicina 0.1 M (pH 2.99) y dializadas en amortiguador de histidina 15 mM (pH 6.0) inmediatamente. Las proteínas de unión fueron cuantificadas por A280 y analizadas mediante espectrometría de masas y SEC.

3.3: Secuencias de los constructos de DVD-IG a TNF/IL-17

Se determinó la secuencia de amino ácido de cadena pesada y cadena ligera de las proteínas de DVD-Ig capaz de unirse a TNF humano y hIL-17. Las secuencias de amino ácido de las cadena pesadas variables, cadenas ligeras variables, y regiones constantes de las proteínas de unión de DVD-Ig a TNF/IL-17 se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 34. Secuencias de las regiones variable y constante de las proteínas de unión de DVD-Ig a TNF/IL-17.

Proteína / Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-B6 DVD	SEQ ID NO.:562	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKASGGSFRSYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITP ILGTANYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYTTHHF DYWGQGTPVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:563	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:564	GGGGSG
B6- VH	SEQ ID NO.:565	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRSYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGT PVTVSS
CH	SEQ ID NO.:566	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE	SEQ ID NO.:567	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGDVVMTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ

Proteína Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
E7-SL-B6 DVD		NIGSALHWYQQKPDQSPKLL IKYASQSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTYY CHQSTSLPHTFGQGTKLDIK R
E7 VL	SEQ ID NO.:568	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:569	GGSGG
B6 VL	SEQ ID NO.:570	DVVMTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQKP DQSPKLLIKYASQSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSTSLPHTFGQ GTKLDIKR
CL	SEQ ID NO.:571	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-SL-B6 DVD	SEQ ID NO.:572	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPEVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKASGGSFRSYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITP ILGTANYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYTTHHF DYWGQGTPVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:573	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:574	ASTKGP
B6-VH	SEQ ID NO.:575	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFRSYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPILGTANY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGT PVTVSS
CH	SEQ ID NO.:576	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP

Proteína Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
		EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-G9-DVD	SEQ ID NO.:577	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEEVQLLESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFIFSNY GMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLEMNSLRPEDTA VYYCAKVGASGDYYYSYGLD VWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:578	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:579	GGGGSG
G9 VH	SEQ ID NO.:580	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFSNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
CH	SEQ ID NO.:581	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
	SEQ ID NO.:582	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP

Proteína Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-G9 DVD		EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSNS NIGSHSVNWYQQVPGAAPKL LMYGIGQRPSGVPDRFSVSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
E7 VL	SEQ ID NO.:583	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:584	GGSGG
G9 VL	SEQ ID NO.:585	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGSHSVNWYQQV PGAAPKLLMYGIGQRPSGVP DRFSVSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:586	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-G9 DVD	SEQ ID NO.:587	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSNS NIGSHSVNWYQQVPGAAPKL LMYGIGQRPSGVPDRFSVSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:588	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:589	TVAAP
G9 VL	SEQ ID NO.:590	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGSHSVNWYQQV PGAAPKLLMYGIGQRPSGVP DRFSVSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:591	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW

Proteína Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
		KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-SL-G9 DVD	SEQ ID NO.:592	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPEVQLLESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFIFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDV WGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:593	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:594	ASTKGP
G9 VH	SEQ ID NO.:595	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFSNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
CH	SEQ ID NO.:596	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-G9-1 DVD	SEQ ID NO.:597	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSHS NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LMYYGGYRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY

Proteína Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
		YCATWDDRLVGYVFGSGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:598	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:599	GGSGG
G9-1 VL	SEQ ID NO.:600	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSHSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLMYYGGYRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDRLVGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:601	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-G9-1 DVD	SEQ ID NO.:602	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSHS NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LMYYGGYRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDRLVGYVFGSGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:603	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:604	TVAAP
G9-1 VL	SEQ ID NO.:605	QSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGSHSNIGRHPVDWYQ QVPGAAPKLLMYYGGYRPS GVPDRFSGSQSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCATWDDR LVGYVFGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:606	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD LIGERA	SEQ ID NO.:607	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQP

Proteína Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
VARIABLE E7-GS6-G9-4 DVD		PSASGTPGQTVSISCSGRQS NIGRHYVDWYQQVPGAAPKL LMYYDSIRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:608	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:609	GGSGG
G9-4 VL	SEQ ID NO.:610	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGRQSNIGRHYVDWYQQV PGAAPKLLMYYDSIRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:611	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-G9-4 DVD	SEQ ID NO.:612	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGRQS NIGRHYVDWYQQVPGAAPKL LMYYDSIRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:613	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:614	TVAAP
G9-4 VL	SEQ ID NO.:615	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGRQSNIGRHYVDWYQQV PGAAPKLLMYYDSIRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:616	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS

Proteína Región de Proteína	Identificador de Secuencia	Secuencia 12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-G9-M2 DVD	SEQ ID NO.:617	RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGHNS NIGYHYVHWYQQVPGAAPKL LIYGDGWRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCGTWDDWLGGYVFGTGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:618	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:619	GGSGG
G9-M2 VL	SEQ ID NO.:620	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGHNSNIGYHYVHWYQQV PGAAPKLLIYGDGWRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCGTWDDWLGGYV FGTGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:621	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-G9-M2 DVD	SEQ ID NO.:622	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGHNS NIGYHYVHWYQQVPGAAPKL LIYGDGWRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCGTWDDWLGGYVFGTGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:623	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:624	TVAAP
G9-M2 VL	SEQ ID NO.:625	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGHNSNIGYHYVHWYQQV PGAAPKLLIYGDGWRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCGTWDDWLGGYV FGTGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:626	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS10-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:627	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSEVQLLESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFIF RNYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLEMNSLRPE DTAVYYCAKVGASGDYYYSY GLDVWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:628	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:629	GGGGSGGGGS
G9-2 VH	SEQ ID NO.:630	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
CH	SEQ ID NO.:631	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS10-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:632	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGSQS VLTQPPSASGTPGQTVSISC SGSNSNIGRHPVDWYQQVPG AAPKLLIYYDDQRPSGVPDR FSGSQSGTSASLAISGLQSE DEADYYCATWDDSLGGYVFG SGTKVTVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:633	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:634	GGSGGGGSGS
G9-2 VL	SEQ ID NO.:635	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLIYYDDQRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:636	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:637	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLLESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFIFRNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDV WGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:638	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:639	GGGGSG
G9-2 VH	SEQ ID NO.:640	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
CH	SEQ ID NO.:641	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:642	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSNS NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LIYYDDQRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:643	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:644	GGSGG
G9-2 VL	SEQ ID NO.:645	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLIYYDDQRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:646	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS14-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:647	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGEVQLL ESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFIFRNYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLEMNS LRPEDTAVYYCAKVGASGDY YYSYGLDVWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:648	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:649	GGGGSGGGGSGGGG
G9-2 VH	SEQ ID NO.:650	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
CH	SEQ ID NO.:651	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS14-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:652	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGGGG SQSVLTQPPSASGTPGQTVS ISCSGSNSNIGRHPVDWYQQ VPGAAPKLLIYYDDQRPSGV PDRFSGSQSGTSASLAISGL QSEDEADYYCATWDDSLGGY VFGSGTKVTVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:653	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:654	GGSGGGGSGGGGS
G9-2VL	SEQ ID NO.:655	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLIYYDDQRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:656	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-SL-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:657	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPEVQLLESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFIFRNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLEMNSLRPEDTAV YYCAKVGASGDYYYSYGLDV WGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:658	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.659	ASTKGP
G9-2 VH	SEQ ID NO.:660	EVQLLESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFIFRNYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLY LEMNSLRPEDTAVYYCAKVG ASGDYYYSYGLDVWGQGTTV TVSS
CH	SEQ ID NO.:661	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-G9-2 DVD	SEQ ID NO.:662	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQSVLTQP PSASGTPGQTVSISCSGSNS NIGRHPVDWYQQVPGAAPKL LIYYDDQRPSGVPDRFSGSQ SGTSASLAISGLQSEDEADY YCATWDDSLGGYVFGSGTKV TVLG
E7 VL	SEQ ID NO.:663	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:664	TVAAP
G9-2 VL	SEQ ID NO.:665	QSVLTQPPSASGTPGQTVSI SCSGSNSNIGRHPVDWYQQV PGAAPKLLIYYDDQRPSGVP DRFSGSQSGTSASLAISGLQ SEDEADYYCATWDDSLGGYV FGSGTKVTVLG
CL	SEQ ID NO.:666	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-GS10-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:667	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKASGGSF GGYGIGWVRQAPGQGLEWMG GITPFFGFADYAQKFQGRVT ITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCARDPNEFWNGYYS THDFDSWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:668	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:669	GGGGSGGGGS
B6-17 VH	SEQ ID NO.:670	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:671	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS10-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:672	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGSEI VLTQSPDFQSVTPKEKVTIT CRASQDIGSELHWYQQKPDQ PPKLLIKYASHSTSGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAED AGTYYCHQTDSLPYTFGPGT KVDIKR
E7 VL	SEQ ID NO.:673	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:674	GGSGGGGSGS
B6-17 VL	SEQ ID NO.:675	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:676	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:677	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGSFGGYG IGWVRQAPGQGLEWMGGITP FFGFADYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDF DSWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:678	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:679	GGGGSG
B6-17 VH	SEQ ID NO.:680	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:681	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:682	ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ DIGSELHWYQQKPDQPPKLL IKYASHSTSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTYY CHQTDSLPYTFGPGTKVDIK R
E7 VL	SEQ ID NO.:683	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:684	GGSGG
B6-17 VL	SEQ ID NO.:685	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:686	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS14-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:687	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGEVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGSFGGYGIGWVRQAPGQGL EWMGGITPFFGFADYAQKFQ GRVTITADESTTTAYMELSG LTSDDTAVYYCARDPNEFWN GYYSTHDFDSWGQGTTVTVS S
D2 VH	SEQ ID NO.:688	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:689	GGGGSGGGGSGGGG
B6-17 VH	SEQ ID NO.:690	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:691	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS14-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:692	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPDFQSVTPKEKV TITCRASQDIGSELHWYQQK PDQPPKLLIKYASHSTSGVP SRFSGSGSGTDFTLTINGLE AEDAGTYYCHQTDSLPYTFG PGTKVDIKR
E7 VL	SEQ ID NO.:693	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:694	GGSGGGGSGGGGS
B6-17 VL	SEQ ID NO.:695	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:696	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-SL-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:697	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPEVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGGSFGGYG IGWVRQAPGQGLEWMGGITP FFGFADYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDF DSWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:698	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:699	ASTKGP
B6-17 VH	SEQ ID NO.:700	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:701	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:702	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ DIGSELHWYQQKPDQPPKLL IKYASHSTSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTYY CHQTDSLPYTFGPGTKVDIK R
E7 VL	SEQ ID NO.:703	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:704	TVAAP
B6-17 VL	SEQ ID NO.:705	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:706	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-LL-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:707	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPEVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASG GSFGGYGIGWVRQAPGQGLE WMGGITPFFGFADYAQKFQG RVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARDPNEFWNG YYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:708	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:709	ASTKGPSVFPLAP
B6-17 VH	SEQ ID NO.:710	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:711	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-LL-B6-17 DVD	SEQ ID NO.:712	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPP EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
E7 VL	SEQ ID NO.:713	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:714	TVAAPSVFIFPP
B6-17 VL	SEQ ID NO.:715	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:716	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS10-B6-5 DVD	SEQ ID NO.:717	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGESVKISCKASGGSF RSYGISWVRQAPGQGLEWMG GITHFFGITDYAQKFQGRVT ITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYD THDFDSWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:718	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:719	GGGGSGGGGS
B6-5 VH	SEQ ID NO.:720	EVQLVQSGAEVKKPGESVKI SCKASGGSFRSYGISWVRQA PGQGLEWMGGITHFFGITDY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYDTHDFDSWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:721	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLEE7-GS10-B6-5 DVD	SEQ ID NO.:722	ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGSEI VLTQSPDFQSVTPKEKVTIT CRASQNIGSELHWYQQKPDQ SPKLLIKYASHSISGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAED AATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR
E7 VL	SEQ ID NO.:723	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:724	GGSGGGGSGS
B6-5 VL	SEQ ID NO.:725	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAATYYCHQSDTLPHTFGQ GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:726	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-B6-5 DVD	SEQ ID NO.:727	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGESVKISCKASGGSFRSYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITH FFGITDYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:728	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:729	GGGGSG
B6-5 VH	SEQ ID NO.:730	EVQLVQSGAEVKKPGESVKI SCKASGGSFRSYGISWVRQA PGQGLEWMGGITHFFGITDY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYDTHDFDSWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:731	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-B6-5 DVD	SEQ ID NO.:732	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ NIGSELHWYQQKPDQSPKLL IKYASHSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAATYY CHQSDTLPHTFGQGTKVDIK R
E7 VL	SEQ ID NO.:733	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:734	TVAAP
B6-5 VL	SEQ ID NO.:735	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAATYYCHQSDTLPHTFGQ GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:736	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-SL-B6-15 DVD	SEQ ID NO.:737	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPEVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKASGGSFSGYG TSWVRQAPGQGLEWMGGITH FFGAVDYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYATHDF DYWGQGTTVTVSS
D2 VH	SEQ ID NO.:738	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:739	ASTKGP
B6-15 VH	SEQ ID NO.:740	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKASGGSFSGYGTSWVRQA PGQGLEWMGGITHFFGAVDY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYATHDFDYWGQGT TVTVSS
CH	SEQ ID NO.:741	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-B6-15DVD	SEQ ID NO.:742	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ NIGAELHWYQQKPDQSPKLL IKYASHSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTYY CHQTDRLPYSFGPGTKVDIK R
E7 VL	SEQ ID NO.:743	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	SEQ ID NO.:744	GGSGG
B6-15 VL	SEQ ID NO.:745	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGAELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDRLPYSFGP GTKVDIKR
CL	SEQ ID NO.:746	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
Protein **Región de Proteína**	**Identificador de Secuencia**	**Secuencia** 12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-GS10-h5C5Vh1 DVD	**SEQ ID NO.:747**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKASGYTF TDYEFHWVRQAPGQGLEWMG VIHPGNGGTAYNQNFRDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARFLTYEGYFDYW GQGTLVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:748**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:749**	GGGGSGGGGS
H5C5 Vh1VH	**SEQ ID NO.:750**	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYEFHWVRQA PGQGLEWMGVIHPGNGGTAY NQNFRDRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARFL TYEGYFDYWGQGTLVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:751**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS10-h5C5Vk3a DVD	**SEQ ID NO.:752**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGSEI VMTQSPATLSVSPGERATLS CKASQSVSIDVGWFQQKPGQ SPRLLIYHASNRYTGVPARF SGSGSGTDFTLTISSLQPED FAVYFCQQDYSSPYTFGQGT KLEIKR
E7 VL	**SEQ ID NO.:753**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:754**	GGSGGGGSGS
H5C5 Vk3a VL	**SEQ ID NO.:755**	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCKASQSVSIDVGWFQQKP GQSPRLLIYHASNRYTGVPA RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFAVYFCQQDYSSPYTFGQ GTKLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:756**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS10-6C6 DVD	**SEQ ID NO.:757**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSQVQLQQSGA ELVRPGASVKLSCKASGYTF SDYEIHWVKQTPVHGLAWIG VIHPGNGGTAYNQKFKDKAT LTADKSSSTAYMELSSLTSE DSAVYYCERFLTYEGYFDYW GQGTTLTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:758**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:759**	GGGGSGGGGS
6C6VH	**SEQ ID NO.:760**	QVQLQQSGAELVRPGASVKL SCKASGYTFSDYEIHWVKQT PVHGLAWIGVIHPGNGGTAY NQKFKDKATLTADKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCERFL TYEGYFDYWGQGTTLTVSS
CH	**SEQ ID NO.:761**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-GS10-h10F7Vh1a DVD	**SEQ ID NO.:762**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKASGYTF TDYEIHWVRQAPGQGLEWMG VNDPESGGTFYNQKFDGRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARYYRYESFYGMD YWGQGTTVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:763**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:764**	GGGGSGGGGS
H10F7Vh1aVH	**SEQ ID NO.:765**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYEIHWVRQA PGQGLEWMGVNDPESGGTFY NQKFDGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARYY RYESFYGMDYWGQGTTVTVS S
CH	**SEQ ID NO.:766**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS10-h10F7Vk1a DVD	**SEQ ID NO.:767**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGSDI QLTQSPSSLSASVGDRVTIT CSASSSISYIYWFQQKPGKS PKRWIYATFELASGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYYCHQRSSYPWTFGQGTK LEIKR
E7 VL	**SEQ ID NO.:768**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:769**	GGSGGGGSGS
H10F7 Vk1a VL	**SEQ ID NO.:770**	DIQLTQSPSSLSASVGDRVT ITCSASSSISYIYWFQQKPG KSPKRWIYATFELASGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYYCHQRSSYPWTFGQG TKLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:771**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-h5C5Vh1 DVD	**SEQ ID NO.:772**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTDYE FHWVRQAPGQGLEWMGVIHP GNGGTAYNQNFRDRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARFLTYEGYFDYWGQGT LVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:773**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:774**	GGGGSG
H5C5 Vh1VH	**SEQ ID NO.:775**	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYEFHWVRQA PGQGLEWMGVIHPGNGGTAY NQNFRDRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARFL TYEGYFDYWGQGTLVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:776**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
	SEQ ID NO.:777	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-h5C5Vk1a DVD		RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCKASQ SVSIDVGWFQQKPGKSPKLL IYHASNRYTGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDFATYF CQQDYSSPYTFGQGTKLEIK R
E7 VL	**SEQ ID NO.:778**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:779**	TVAAP
H5C5 Vk1a VL	**SEQ ID NO.:780**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASQSVSIDVGWFQQKP GKSPKLLIYHASNRYTGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDFATYFCQQDYSSPYTFGQ GTKLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:781**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-h5C5Vh1b DVD	**SEQ ID NO.:782**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTDYE FHWVRQAPGQGLEWIGVIHP GNGGTAYNQNFRDRATLTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTRFLTYEGYFDYWGQGT LVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:783**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:784**	GGGGSG
H5C5 Vh1bVH	**SEQ ID NO.:785**	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYEFHWVRQA PGQGLEWIGVIHPGNGGTAY NQNFRDRATLTADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCTRFL TYEGYFDYWGQGTLVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:786**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-h5C5Vk3a DVD	**SEQ ID NO.:787**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPEIVMTQS PATLSVSPGERATLSCKASQ SVSIDVGWFQQKPGQSPRLL IYHASNRYTGVPARFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFAVYF CQQDYSSPYTFGQGTKLEIK R
E7 VL	**SEQ ID NO.:788**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:789**	TVAAP
H5C5 Vk3a VL	**SEQ ID NO.:790**	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCKASQSVSIDVGWFQQKP GQSPRLLIYHASNRYTGVPA RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFAVYFCQQDYSSPYTFGQ GTKLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:791**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-10F7 DVD	**SEQ ID NO.:792**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGQVQLQQSGAELVR PGTSVTLSCKASGYIFTDYE IHWVKQTPVHGLEWIGVNDP ESGGTFYNQKFDGKAELTAD KSSSTAYMELRSLTSEDSGV YYCTRYYRYESFYGMDYWGQ GTSITVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:793**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:794**	GGGGSG

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
10F7VH	**SEQ ID NO.:795**	QVQLQQSGAELVRPGTSVTL SCKASGYIFTDYEIHWVKQT PVHGLEWIGVNDPESGGTFY NQKFDGKAELTADKSSSTAY MELRSLTSEDSGVYYCTRYY RYESFYGMDYWGQGTSITVS S
CH	**SEQ ID NO.:796**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-10F7 DVD	**SEQ ID NO.:797**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPQIVLTQS PAIMSASPGEKVTMTCSASS SISYIYWFQQKPGTSPKRWI YATFELASGVPARFSGSGSG TSYSLTISSMEAEDAATYYC HQRSSYPWTFGGGSKLEIKR
E7 VL	**SEQ ID NO.:798**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:799**	TVAAP
10F7 VL	**SEQ ID NO.:800**	QIVLTQSPAIMSASPGEKVT MTCSASSSISYIYWFQQKPG TSPKRWIYATFELASGVPAR FSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCHQRSSYPWTFGGG SKLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:801**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-5C5 DVD	**SEQ ID NO.:802**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGQVQLQQSGAELVR PGASVKLSCKALGYTFTDYE FHWVKQTPVHGLEWIGVIHP GNGGTAYNQNFRDKATLTAD KSSSTAYMELSSLTSEDSGV YYCTRFLTYEGYFDYWGQGT ALTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:803**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:804**	GGGGSG
5C5 VH	**SEQ ID NO.:805**	QVQLQQSGAELVRPGASVKL SCKALGYTFTDYEFHWVKQT PVHGLEWIGVIHPGNGGTAY NQNFRDKATLTADKSSSTAY MELSSLTSEDSGVYYCTRFL TYEGYFDYWGQGTALTVSS
CH	**SEQ ID NO.:806**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-5C5 DVD	**SEQ ID NO.:807**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPNIVMTQT PKFLLVSPGDRVTITCKASQ SVSIDVGWFQQKPGQSPKLL IYHASNRYTGVPDRFTGSGY GTDFTFTVNTVQAEDLAVYF CQQDYSSPYTFGGGTKLELK R
E7 VL	**SEQ ID NO.:808**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:809**	TVAAP
5C5 VL	**SEQ ID NO.:810**	NIVMTQTPKFLLVSPGDRVT ITCKASQSVSIDVGWFQQKP GQSPKLLIYHASNRYTGVPD RFTGSGYGTDFTFTVNTVQA EDLAVYFCQQDYSSPYTFGG GTKLELKR
CL	**SEQ ID NO.:811**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-1D8 DVD	**SEQ ID NO.:812**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGQVQLQQSGAELVR PGASVKLSCKASGYTFSDYE MHWVKQTPVHGLEWIGVIHP GNGGTAYNQKFRDKATLTAD KSSTTAYMELSSLTSEDSAV YYCIRFLTYEGYFDYWGQGT TLTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:813**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:814**	GGGGSG
1D8VH	**SEQ ID NO.:815**	QVQLQQSGAELVRPGASVKL SCKASGYTFSDYEMHWVKQT PVHGLEWIGVIHPGNGGTAY NQKFRDKATLTADKSSTTAY MELSSLTSEDSAVYYCIRFL TYEGYFDYWGQGTTLTVSS
CH	**SEQ ID NO.:816**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-1D8 DVD	**SEQ ID NO.:817**	RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSIVMTQT PKFLLVSAGDRVTITCKASQ SVNNDVAWFQHKPGQSPKLL INYASNRYTGVPDRFTGSGY GTDFTFTISTVQSEDLAIYF CQQDYGSPYTFGGGTTLEIK R
E7 VL	**SEQ ID NO.:818**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:819**	TVAAP
1D8 VL	**SEQ ID NO.:820**	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVT ITCKASQSVNNDVAWFQHKP GQSPKLLINYASNRYTGVPD RFTGSGYGTDFTFTISTVQS EDLAIYFCQQDYGSPYTFGG GTTLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:821**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-6C6 DVD	**SEQ ID NO.:822**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGQVQLQQSGAELVR PGASVKLSCKASGYTFSDYE IHWVKQTPVHGLAWIGVIHP GNGGTAYNQKFKDKATLTAD KSSSTAYMELSSLTSEDSAV YYCERFLTYEGYFDYWGQGT TLTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:823**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:824**	GGGGSG
6C6VH	**SEQ ID NO.:825**	QVQLQQSGAELVRPGASVKL SCKASGYTFSDYEIHWVKQT PVHGLAWIGVIHPGNGGTAY NQKFKDKATLTADKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCERFL TYEGYFDYWGQGTTLTVSS
CH	**SEQ ID NO.:826**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-6C6 DVD	**SEQ ID NO.:827**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSIVMTQT PKFLLVSAGDRVTITCKASQ SVNNDVAWYQHKPGQSPKLL INYASNRYTGVPDRFTGSGY GTDFTFTISTVQAEDLAIYF CQQDYGSPYTFGGGTKLEIK R
E7 VL	**SEQ ID NO.:828**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:829**	TVAAP
6C6VL	**SEQ ID NO.:830**	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVT ITCKASQSVNNDVAWYQHKP GQSPKLLINYASNRYTGVPD RFTGSGYGTDFTFTISTVQA EDLAIYFCQQDYGSPYTFGG GTKLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:831**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-8B12 DVD	**SEQ ID NO.:832**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGQVQLKESGPGLVA PSQSLSITCTISGFSLTSYG VHWVRQPPGKGLEWLVVIWS DGTTTYNSALKSRLSITRDN SKSQVFLKMNSLQTDDTAIY YCARDSTWDYYYTMDYWGQG TPVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:833**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:834**	GGGGSG
8B12VH	**SEQ ID NO.:835**	QVQLKESGPGLVAPSQSLSI TCTISGFSLTSYGVHWVRQP PGKGLEWLVVIWSDGTTTYN SALKSRLSITRDNSKSQVFL KMNSLQTDDTAIYYCARDST WDYYYTMDYWGQGTPVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:836**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-SL-8B12 DVD	**SEQ ID NO.:837**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPDVVMTQT PLSLPVSLGDQASISCRSSQ SLVHSNGNTYLHWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYFCSQSTHVYTFGGGTK LEIKR
E7 VL	**SEQ ID NO.:838**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:839**	TVAAP
8B12 VL	**SEQ ID NO.:840**	DVVMTQTPLSLPVSLGDQAS ISCRSSQSLVHSNGNTYLHW YLQKPGQSPKLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYFCSQSTHVY TFGGGTKLEIKR
CL	**SEQ ID NO.:841**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-GS10-B6-11 DVD	**SEQ ID NO.:842**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSEVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKASGGSF LSYGFSWVRQAPGQGLEWMG GITPFFGFADYAQKFQGRVT ITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYT THHFDYWGQGTTVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:843**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:844**	GGGGSGGGGS
B6-11VH	**SEQ ID NO.:845**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFLSYGFSWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGT TVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:846**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS10-B6.1 DVD	**SEQ ID NO.:847**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGGGSGSEI VLTQSPDFQSVTPKEKVTIT CRASQNIGSALHWYQQKPDQ SPKLLIKYASQSISGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAED AGTYYCHQSTSLPHTFGQGT KVDIKR
E7 VL	**SEQ ID NO.:848**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:849**	GGSGGGGSGS
B6.1 VL	**SEQ ID NO.:850**	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQKP DQSPKLLIKYASQSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR
CL	**SEQ ID NO.:851**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-LL-B6-11 DVD	**SEQ ID NO.:852**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPEVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASG GSFLSYGFSWVRQAPGQGLE WMGGITPFFGFADYAQKFQG RVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCAREPNDFWNG YYTTHHFDYWGQGTTVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:853**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:854**	ASTKGPSVFPLAP
B6-11VH	**SEQ ID NO.:855**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFLSYGFSWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGT TVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:856**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD LIGERA VARIABLE E7-LL-B6.1 DVD	**SEQ ID NO.:857**	GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPP EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQKP DQSPKLLIKYASQSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR
E7 VL	**SEQ ID NO.:858**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:859**	TVAAPSVFIFPP
B6.1 VL	**SEQ ID NO.:860**	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQKP DQSPKLLIKYASQSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR
CL	**SEQ ID NO.:861**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-SL-B6-11 DVD	**SEQ ID NO.:862**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS STVAAPEVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGSFLSYGF SWVRQAPGQGLEWMGGITPF FGFADYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVY YCAREPNDFWNGYYTTHHFD YWGQGTTVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:863**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:864**	TVAAP
B6-11VH	**SEQ ID NO.:865**	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFLSYGFSWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCAREP NDFWNGYYTTHHFDYWGQGT TVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:866**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-B6.1 DVD	**SEQ ID NO.:867**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ NIGSALHWYQQKPDQSPKLL IKYASQSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTYY CHQSTSLPHTFGQGTKVDIK R
E7 VL	**SEQ ID NO.:868**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:869**	GGSGG
B6.1VL	**SEQ ID NO.:870**	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQNIGSALHWYQQKP DQSPKLLIKYASQSISGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSTSLPHTFGQ GTKVDIKR
CL	**SEQ ID NO.:871**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
DVD PESADA VARIABLE D2-SL-B6-16DVD	**SEQ ID NO.:872**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS STVAAPEVQLVQSGAEVKMP GSSLKISCKASGGSFRGYGI SWVRQAPGQGLEWMGGITPF FGWADYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVY YCARDPNEFWNGYYDTHHFD YWGQGTTVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:873**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
		YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:874**	TVAAP
B6-16VH	**SEQ ID NO.:875**	EVQLVQSGAEVKMPGSSLKI SCKASGGSFRGYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGWADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYDTHHFDYWGQGT TVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:876**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
DVD LIGERA VARIABLE E7-GS6-B6-16 DVD	**SEQ ID NO.:877**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKRGGSGGEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQ DIGSALHWYQQKPDQSPKLL IKYASHSVSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAGTYY CHQSDILPHTFGPGTKVDIK R
E7 VL	**SEQ ID NO.:878**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQRYNRAPYTFGQ GTKVEIKR
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:879**	GGSGG
B6-16VL	**SEQ ID NO.:880**	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASQDIGSALHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSVSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQSDILPHTFGP GTKVDIKR
CL	**SEQ ID NO.:881**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Región de Proteína	Identificador de Secuencia	12345678901234567890
DVD PESADA VARIABLE D2-GS6-B6-16DVD	**SEQ ID NO.:882**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS SGGGGSGEVQLVQSGAEVKM PGSSLKISCKASGGSFRGYG ISWVRQAPGQGLEWMGGITP FFGWADYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYDTHHF DYWGQGTTVTVSS
D2 VH	**SEQ ID NO.:883**	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVEGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVS YLSTASSLDYWGQGTLVTVS S
ENLAZANTE	**SEQ ID NO.:884**	GGGGSG
B6-16VH	**SEQ ID NO.:885**	EVQLVQSGAEVKMPGSSLKI SCKASGGSFRGYGISWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGWADY AQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDP NEFWNGYYDTHHFDYWGQGT TVTVSS
CH	**SEQ ID NO.:886**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

3.4: Combinaciones de cadena pesada y ligera de DVD-Ig

La siguiente tabla lista las secuencias de cadena pesada y ligera usafas para la expresión de diferentes proteínas de unión de DVD-Ig a TNF/IL-17.

Tabla 35.

Nombre de DVD-Ig	Constructo de cadena pesada	Constructo de cadena ligera
D2E7-B6.2 DVD-Ig	D2-GS6-B6 DVD HC	E7-SL-B6 DVD LC
D2E7-B6.4DVD-Ig	D2-SL-B6 DVD HC	E7-SL-B6 DVD LC
D2E7-G9.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9 DVD LC

Nombre de DVD-Ig	Constructo de cadena pesada	Constructo de cadena ligera
D2E7-G9.2DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9 DVD LC
D2E7-G9.3DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9 DVD LC
D2E7-G9.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9 DVD LC
D2E7-B6-5.2 DVD-Ig	D2-GS6-B6-5 DVD HC	E7-SL-B6-5 DVD LC
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	D2-GS10-B6-5 DVD HC	E7-GS10-B6-5 DVD LC
D2E7-B6-11.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-11 DVD HC	E7-GS6-B6.1 DVD LC
D2E7-B6-11.5 DVD-Ig	D2-LL-B6-11 DVD HC	E7-LL-B6.1 DVD LC
D2E7-B6-11.8 DVD-Ig	D2-GS10-B6-11 DVD HC	E7-GS10-B6.1 DVD LC
D2E7-B6-15.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-15 DVD HC	E7-GS6-B6-15 DVD LC
D2E7-B6-16.1 DVD-Ig	D2-GS6-B6-16 DVD HC	E7-GS6-B6-16 DVD LC
D2E7-B6-16.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-16 DVD HC	E7-GS6-B6-16 DVD LC
D2E7-B6-17.1 DVD-Ig	D2-GS6-B6-17 DVD HC	E7-GS6-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.2 DVD-Ig	D2-GS6-B6-17 DVD HC	E7-SL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.3 DVD-Ig	D2-SL-B6-17 DVD HC	E7-GS6-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.4 DVD-Ig	D2-SL-B6-17 DVD HC	E7-SL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.5 DVD-Ig	D2-LL-B6-17 DVD HC	E7-LL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.6 DVD-Ig	D2-SL-B6-17 DVD HC	E7-LL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.7 DVD-Ig	D2-LL-B6-17 DVD HC	E7-SL-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	D2-GS10-B6-17 DVD HC	E7-GS10-B6-17 DVD LC
D2E7-B6-17.9 DVD-Ig	D2-GS14-B6-17 DVD HC	E7-GS14-B6-17 DVD LC
D2E7-G9-1.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-1.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-1.3 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-1.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9-1 DVD LC
D2E7-G9-2.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9-2 DVD HC	E7-GS6-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9-2 DVD HC	E7-SL-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.3 DVD-Ig	D2-SL-G9-2 DVD HC	E7-GS6-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.4 DVD-Ig	D2-SL-G9-2 DVD HC	E7-SL-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	D2-GS10-G9-2 DVD HC	E7-GS10-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-2.9 DVD-Ig	D2-GS14-G9-2 DVD HC	E7-GS14-G9-2 DVD LC
D2E7-G9-4.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-4.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-4.3 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-4.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9-4 DVD LC
D2E7-G9-M2.1 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-M2 DVD LC
D2E7-G9-M2.2 DVD-Ig	D2-GS6-G9 DVD HC	E7-SL-G9-M2 DVD LC
D2E7-G9-M2.3 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-GS6-G9-M2 DVD LC
D2E7-G9-M2.4 DVD-Ig	D2-SL-G9 DVD HC	E7-SL-G9-M2 DVD LC
D2E7-h5C5.8 DVD-Ig	D2-GS6-h5C5Vh1 DVD HC	E7-SL-h5C5Vk1a DVD LC
D2E7-h5C5.9DVD-Ig	D2-GS6-h5C5Vh1b DVD HC	E7-SL-h5C5Vk1a DVD LC
D2E7-h5C5.15 DVD-Ig	D2-GS6-h5C5Vh1b DVD HC	E7-SL-h5C5Vk3a DVD LC
D2E7-h5C5DVD.8-Ig	D2-GS10-h5C5.Vh1 DVD HC	E7-GS10-h5C5Vk3a DVD LC
D2E7-10F7 DVD-Ig	D2-GS6-10F7 DVD HC	E7-SL-10F7 DVD LC
D2E7-h10F7.8 DVD-Ig	D2-GS10-h10F7Vh1a DVD HC	E7-GS10-h10F7Vk1a DVD LC
D2E7-1D8DVD-Ig	D2-GS6-1D8 DVD HC	E7-SL-1D8 DVD LC
D2E7-5C5 DVD-Ig	D2-GS6-5C5 DVD HC	E7-SL-5C5 DVD LC
D2E7-8B12 DVD-Ig	D2-GS6-8B12 DVD HC	E7-SL-8B12 DVD LC
D2E7-6C6 DVD-Ig	D2-GS6-6C6 DVD HC	E7-SL-6C6 DVD LC
D2E7-6C6.8 DVD-Ig	D2-GS10-6C6 DVD HC	E7-GS10-h5C5Vk3a DVD LC

3.5: Caracterización funcional de las proteínas de DVD-Ig a TNF/IL-17

3.5.1: Protocolo de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima de IL-17

La unión de IL-17 por las proteínas de DVD-Ig a TNF/IL-17 se evaluó mediante ELISA (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.1). Los resultados se muestran en la table siguiente.

Tabla 36. Unión de las proteínas de DVD-Ig a TNF/IL-17 DVD-Ig a IL-17 humana mediante ELISA

Nombre de DVD-Ig	EC50 en hIL-17 ELISA (pM)
D2E7-B6.2 DVD-Ig	540
D2E7-B6.4DVD-Ig	20000
D2E7-G9.1 DVD-Ig	234
D2E7-G9.2DVD-Ig	201
D2E7-G9.3DVD-Ig	167
D2E7-G9.4 DVD-Ig	163
D2E7-B6-5.2 DVD-Ig	167
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	150
D2E7-B6-11.3 DVD-Ig	140
D2E7-B6-11.5 DVD-Ig	110
D2E7-B6-11.8 DVD-Ig	130
D2E7-B6-15.3 DVD-Ig	2000
D2E7-B6-16.1 DVD-Ig	363
D2E7-B6-16.3 DVD-Ig	8000
D2E7-B6-17.1 DVD-Ig	210
D2E7-B6-17.2 DVD-Ig	180
D2E7-B6-17.3 DVD-Ig	153
D2E7-B6-17.4 DVD-Ig	171
D2E7-B6-17.5 DVD-Ig	>500
D2E7-B6-17.6 DVD-Ig	150
D2E7-B6-17.7 DVD-Ig	150
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	70
D2E7-B6-17.9 DVD-Ig	50
D2E7-G9-1.1 DVD-Ig	190
D2E7-G9-1.2 DVD-Ig	170
D2E7-G9-1.3 DVD-Ig	130
D2E7-G9-1.4 DVD-Ig	1000
D2E7-G9-2.1 DVD-Ig	230
D2E7-G9-2.2 DVD-Ig	200
D2E7-G9-2.3 DVD-Ig	190
D2E7-G9-2.4 DVD-Ig	160
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	153
D2E7-G9-2.9 DVD-Ig	171
D2E7-G9-4.1 DVD-Ig	270

Nombre de DVD-Ig	EC50 en hIL-17 ELISA (pM)
D2E7-G9-4.2 DVD-Ig	200
D2E7-G9-4.3 DVD-Ig	190
D2E7-G9-4.4 DVD-Ig	200
D2E7-G9-M2.1 DVD-Ig	200
D2E7-G9-M2.2 DVD-Ig	190
D2E7-G9-M2.3 DVD-Ig	160
D2E7-G9-M2.4 DVD-Ig	200
D2E7-h5C5.8 DVD-Ig	180
D2E7-h5C5.9DVD-Ig	142
D2E7-h5C5.15 DVD-Ig	211
D2E7-h10F7.8 DVD-Ig	182
D2E7-h5C5DVD.8-Ig	1416
D2E7-6C6.8 DVD-Ig	528
D2E7-10F7 DVD-Ig	238
D2E7-1D8DVD-Ig	3300
D2E7-5C5 DVD-Ig	500
D2E7-8B12 DVD-Ig	300
D2E7-6C6 DVD-Ig	1500

3.5.2: Secreción de IL-6 inducida por IL-17 y S1P de línea celular de fribroblasto embriónico murino (NIH3T3)

La línea celular NIH3T3 murina (ATCC #CRL-1658) secreta IL-6 en respuesta a la IL-17 murina, de rata o conejo y S1P (Cayman Chemical, Cat#62570). La secreción de IL-6 inducida por IL-17 es inhibida mediante neutralización por anticuerpos anti-IL-17.

Las células NIH3T3 se mantuvieron en medio de ensayo: DMEM (Invitrogen Cat#11965-092) con 10% de suero bovino fetal (Gibco#26140-079), 1% de Amino Ácidos No Esenciales, L-glutamina 2 mM, pivurato de sodio 1 mM, penicilina G (100 U/500 ml) y estreptomicina (100 µg/500 ml). Las células fueron cultivadas en frascos T150 hasta que eran aproximadamente 80-90% confluentes el día del ensayo.

HIS IL17A Murino (Abbott, A-1229793.0) se diluyó hasta 40µg/mL en 0.1% de BSA/BS sin Ca^{2+} y Mg^{2+}, se alicuotó, y almacenó congelado. La IL17A de rata (Prospec bio, Cat#CYT-542) fue reconstituida en PBS estéril, sin Ca^{2+} y Mg^{2+}, con 0.1% de BSA, alicuotaza y almacenada congelada a 100 µg/mL. La IL17A de conejo (Abbott, A-1239293.0) fue alicuotada y almacenada congelada a 260 µg/mL. S1p fue reconstituida en NaOH 0.3 M a 10.54 mM, alicuotada y almacenada congelada. Los anticuerpos de IL-17

recien congelados fueron diluidos hasta 200 µg/ml (4X) en medio de ensayo. Se prepararon diluciones seriales en una placa separada (concentraciones 4X), mezcladas con volumen igual de 40 ng/ml (4X) de IL-17A murina o de rata o 100 ng/mL de IL17A de conejo, y se incubaron a 37°C por 1 hr.

Las células NIH3T3 (típicamente aproximadamente 400,000 células en 50 µl de medio de ensayo) se agregaron a cada pozo de una placa de cultivo de tejido de fondo plano, de 96 pozos (Costar #3599), seguida por la adición de 50 µl de el anticuerpo preincubado más mezcla IL-17. Se agregó S1P a 100 µM (10x) en 11µl de medio a cada pozo. La concentración final de IL-17A fue 10 ng/ml para murina y de rata y 25 ng/mL para conejo. La concentración final para S1P fue 10 µM. Las células fueron incubadas por aproximadamente 24 hrs a 37°C. Los sobrenadantes del medio fueron entonces recolectados. Se midió el nivel de neutralización de IL-17 mediante determinación de las cantidades de IL-6 en el sobrenadante, usando un kit Meso Scale Discovery comercial (cat# K112AKA-4) de acuerdo con la instrucción del fabricante. Se obtuvieron los valores IC50 usando el ajuste de pendiente variable de logaritmo de anticuerpo versus cantidad de IL-6.

3.5.3: <u>Potencia de neutralización de IL-17 de las moléculas de DVD-IG a TNF/IL-17</u>

Se generaron múltiples moléculas de DVD-Ig que tienen cambios iterativos en los enlazantes (enlazante corto versus largo y secuencias diferentes) que conectan los dominios variables de D2E7 exteriores con los dominios variables de B6-17 interiores, para caracterización funcional (B6-5.2, B6-5.8, B6-11.3, B6-11.5, B6-11.8, etc.). La potencia de las moléculas de DVD-Ig se evaluó usando la producción de IL-6 humana accionada por IL-17 o IL-17A/F en células HS27 para antígenos humano y cybo (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 1.5.2) o producción de IL-6 de ratón accionada por IL-17 más S1P en células NIH3T3 para antígenos de rata, ratón y conejo (ensayo descrito anteriormente, Ejemplo 3.5.2). La siguiente tabla resume las potencias a IL-17A humana y A/F e IL-17A cyno, de rata, ratón y conejo.

Tabla 37.

DVD-Ig TNF/IL-17	Potencia (nM)					
	IL-17A Hu	IL-17A/F Hu	IL-17A Cyno	IL-17A de rata	IL-17A de ratón	IL-17A de conejo
D2E7-B6.2 DVD-Ig	3.2	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6.4DVD-Ig	85.9	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-G9.1 DVD-Ig	2.5	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-G9.2DVD-Ig	5.6	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-G9.3DVD-Ig	1.6	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-G9.4 DVD-Ig	1.8	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6-5.2 DVD-Ig	1.42	ND	ND	ND	ND	0.32
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	0.064	0.233	0.13	5.2	8	11
D2E7-B6-11.3 DVD-Ig	0.519	3.400	0.622	>20	NI	ND
D2E7-B6-11.5 DVD-Ig	0.349	1.760	0.535	>20	NI	ND
D2E7-B6-11.8 DVD-Ig	0.547	1.780	1.148	ND	ND	0.23
D2E7-B6-16.1 DVD-Ig	0.758	ND	2.711	ND	NI	ND
D2E7-B6-17.1 DVD-Ig	0.335	ND	0.913	>20	NI	NI
D2E7-B6-17.2 DVD-Ig	0.282	ND	0.509	ND	NI	ND
D2E7-B6-17.3 DVD-Ig	0.188	0.488	0.588	>20	NI	ND
D2E7-B6-17.4 DVD-Ig	0.453	0.545	1.465	>20	NI	>20
D2E7-B6-17.6 DVD-Ig	>1	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6-17.7 DVD-Ig	>1	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	0.035	0.210	0.082	5.1	11	6.8
D2E7-B6-17.9 DVD-Ig	0.027	0.167	0.060	ND	>20	ND
D2E7-G9-1.1 DVD-Ig	0.882	ND	2.350	ND	ND	ND
D2E7-G9-1.2 DVD-Ig	3.004	ND	11.070	ND	ND	ND
D2E7-G9-1.3 DVD-Ig	0.507	ND	4.276	ND	ND	ND
D2E7-G9-1.4 DVD-Ig	0.828	ND	4.168	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.1 DVD-Ig	0.407	ND	1.710	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.2 DVD-Ig	0.482	ND	2.405	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.3 DVD-Ig	0.254	0.384	1.381	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.4 DVD-Ig	0.227	0.696	1.476	ND	ND	ND
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	0.160	0.435	0.798	NI	ND	ND
D2E7-G9-M2.1 DVD-Ig	0.660	ND	4.530	ND	ND	ND
D2E7-G9-M2.2 DVD-Ig	1.789	ND	4.989	ND	ND	ND
D2E7-G9-M2.3 DVD-Ig	1.256	ND	3.060	ND	ND	ND
D2E7-G9-M2.4 DVD-Ig	1.312	ND	1.903	ND	ND	ND
D2E7-h5C5.8 DVD-Ig	0.726	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-h5C5.9DVD-Ig	0.896	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-h5C5.15 DVD-Ig	0.708	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-10F7 DVD-Ig	7.2	ND	45	ND	ND	ND
D2E7-1D8DVD-Ig	19	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-5C5 DVD-Ig	2.6	ND	17	ND	ND	ND
D2E7-8B12 DVD-Ig	14	ND	ND	ND	ND	ND
D2E7-6C6 DVD-Ig	3.9	ND	ND	ND	ND	ND

NI: sin inhibición. ND: no determinado.

3.5.4: <u>Potencia de neutralización de TNF de las moléculas de DVD-Ig a TNF/IL-17</u>

3.5.4.1: Bioensayo L929 para medir la potencia de neutralización de TNF

TNF humano Lote No. 1277249 (1.85 mg/mL) se preparó en el Abbott Bioresearch Center (Worcester, Massachusetts, US) y se recibió de Biologics Pharmacy. El TNF de ratón Lote 1420095 (1.0 mg/mL) se preparó en Abbott Bioresearch Center y se recibió de Biologics Pharmacy. El TNF de rata Lote 1436667 (3.0 mg/mL) se preparó en Abbott Bioresearch Center y se recibió de Biologics Pharmacy. El TNF de conejo se compró en R&D Systems (cat# 5670-TG-025). El TNF de Rhesus/Macaco (rhTNF) se compró en R&D Systems (cat# 1070-RM-025). La actinomicina D (catálogo# A1410) se compró en Sigma Aldrich y se resuspendió a una concentración patrón de 10 mg/mL en DMSO.

Medio de Ensayo: 10% de FBS (Hyclone#SH30070.03), reactivos Gibco: RPMI 1640 (#21870), L-glutamina 2 mM (#25030), 50 unidades/mL de penicilian/ 50 µg/mL de estreptomicina (#15140), MEM amino ácidos no esenciales 0.1 mM (#11140) y 2-mercaptoetanol 5.5 X 10^{-5} M (#21985-023).

Las células L929 se cultivaron a una densidad semi-concluente y se cosecharon usando 0.05% de trispina (Gibco#25300). Las células fueron lavadas con PBS, contadas y resuspendidas a 1E6 células/mL en medio de ensayo que contiene 4 µg/mL de actinomicina D. Las células fueron sembradas en una placa de 96 pozos (Costar#3599) a un volumen de 50 µL y 5E4 células/pozo. Los pozos recibieron 50 µL de medio de ensayo, llevando el volumen hasta 100 µL.

Se preparó una muestra de prueba de la siguiente forma. La DVD-Ig™ e IgG de control se diluyeron hasta una concentración 4x en medio de ensayo y se realizaron diluciones seriales 1:3. Las especies de TNF se diluyeron hasta las siguientes concentraciones en medio de ensayo: huTNF 400 pg/mL, muTNF 200 pg/mL, ratTNF 600 pg/mL, y rabTNF 100 pg/mL. Se agregó la muestra de anticuerpo (200 µL) a la TNF (200 µL) en un esquema de dilución 1:2 y se dejó incubar por 0.5 h a temperatura ambiente.

Para medir la potencia de neutralización a huTNF de la DVD-Ig en esta ensayo, se agregó una solución de DVD-Ig /TNF a las células plaqueteadas a 100 µL para una concentración final de DVD-Ig a 375 nM – 0.019 nM de DVD-Ig. La concentración final de TNF fue la siguiente: huTNF 100 pg/mL, muTNF 50 pg/mL, ratTNF 150 pg/mL, y rabTNF 25 pg/mL. Las placas fueronincubadas por 20 h a 37°C, 5% CO_2. Para cuantificar la viabilidad, 100 µL fueron removidos de los pozos y se agregaron 10 µL de reactivo WST-1 (Roche cat# 11644807001). Las placas fueron incubadas bajo condiciones de ensayo por 3.5 h, centrifugadas a 500 x g, y 75 µL de sobrenadante se trasnfirieron a una placa de ELISA (Costar cat#3369). Las placas fueron leidas a 420-600 nm de OD en un lector de placa Spectromax 190 ELISA. La potencia de neutralización de las proteínas de unión de DVD-Ig a TNF/IL-17 seleccionadas se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 38. Potencia de neustralización de TNF

	IC50 (nM)				
	TNF Humana	TNF de ratón	TNF de rata	TNF de conejo	TNF Cyno/Rhesus
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	0.015	> 50	NI	NI	0.011
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	0.019	> 50	NI	NI	0.016
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	0.012	3.037	NI	NI	0.012

3.5.5: <u>Medida de Afinidad</u>

Se determinó la unión de las DVD-Ig a TNF/IL-17 a IL-17 humana recominante purificada, cyno, de rata, ratón, conejo e IL-17A/F humana así como a TNF humana y cyno/rhesus, usando resonancia de plasmón superficial como se describió anteriormente (Ejemplo 1.5.4)

Tabla 39. Medidas de afinidad para DVD-Ig a TNF/IL-17

	IL-17A Humana	IL-17A/F Humana	IL-17A Cyno	IL-17A De rata	IL-17A De ratón	IL-17A De conejo	TNF Humano	TNF Cyno/ Rhesus
D2E7-10F7 (M)	**1.17E-09**	**2.16E-09**	**8.49E-10**	**3.55E-09**	**3.90E-09**	**ND**	**ND**	**ND**
Kon (1/Ms)	1.50E+05	1.70E+05	2.18E+05	9.88E+04	6.07E+04			
Koff (1/s)	1.75E-04	3.67E-04	1.85E-04	3.51E-04	2.37E-04			
D2E7-6C6 (M)	**1.06E-09**	**1.78E-09**	**1.78E-09**	**1.21E-08**	**1.45E-08**	**ND**	**ND**	**ND**
Kon (1/Ms)	2.02E+05	1.31E+05	1.12E+05	6.71E+04	6.42E+04			
Koff (1/s)	2.15E-04	2.33E-04	1.99E-04	8.11E-04	9.31E-04			
D2E7-SL-G9 (M)	**8.38E-10**	**ND**	**ND**	**ND**	**ND**	**ND**	**5.11E-11**	**ND**
Kon (1/Ms)	7.40E+04						3.15E+06	
Koff (1/s)	6.20E-05						1.61E-04	
D2E7-GS-G9 (M)	**1.35E-10**	**ND**	**ND**	**ND**	**ND**	**ND**	**2.63E-11**	**ND**
Kon (1/Ms)	7.16E+04						2.37E+06	
Koff (1/s)	9.64E-06						6.24E-05	
D2E7-B6.2 (M)	**4.02E-10**	**ND**	**ND**	**ND**	**ND**	**ND**	**6.09E-11**	**ND**
Kon (1/Ms)	4.92E+04						2.66E+06	
Koff (1/s)	1.98E-05						1.62E-04	
D2E7-B6-17.8 (M)	**4.54E-11**	**5.19E-11**	**7.12E-11**	**3.59E-10**	**5.83E-10**	**2.42E-10**	**1.11E-11**	**1.36E-11**
Kon (1/Ms)	2.80E+05	1.88E+05	1.70E+05	4.60E+04	3.36E+04	7.30E+04	3.15E+06	2.02E+06
Koff (1/s)	1.27E-05	9.75E-06	1.21E-05	1.65E-05	1.96E-05	1.77E-05	3.49E-05	2.74E-05
D2E7-B6-5.8 (M)	**3.37E-11**	**5.10E-11**	**1.67E-10**	**1.40E-09**	**2.51E-09**	**3.50E-09**	**9.93E-12**	**1.45E-11**
Kon (1/Ms)	1.67E+05	3.63E+05	1.74E+05	7.27E+04	2.31E+04	7.69E+04	3.04E+06	2.06E+06
Koff (1/s)	5.63E-06	1.85E-05	2.90E-05	1.02E-04	5.80E-05	2.69E-04	3.02E-05	2.99E-05
D2E7-G9-2.8 (M)	**<3.3E-11**	**4.24E-10**	**<3.2E-11**	**ND**	**ND**	**ND**	**3.50E-11**	**7.97E-12**
Kon (1/Ms)	3.00E+04	4.50E+04	3.09E+04				2.14E+06	1.58E+06
Koff (1/s)	<1.0E-06	1.91E-05	<1.0E-06				7.50E-05	1.26E-05

ND: no determinado

3.5.6: <u>Análisis farmacocinético de DVD-Ig a TNF/IL-17 en rata</u>

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con DVD-Ig a TNF/IL-17 DVD-Ig en ratas Sprague Dawley esencialmente como se describió anteriormente (Ejemplo 2.2.4). Ratas macho fueron dosificadas intravenosamente o subcutáneamente con una sola dosis de 4 mg/kg de DVD-Ig a TNF/IL-17, y las muestras de suero fueron analizadas usando un método de MSD quimioluminescente basado en captura de antígeno (Meso Scale Discovery).

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos mediante análisis no compartimental usando WinNonlin. El formato de ensayo MSD fue esencialmente el mismo excepto que se usó TNF humano biotinilado en lugar de IL-17 humana biotinilada para incubación de la muestra.

El perfil farmacocinético de la DVD-Ig a TNF/IL-17 se muestra en las siguientes tablas.

Tabla 40.

Inyección Subcutánea			
D2E7-IL-17-B6-17.8 DVD hIgG1/K			
T1/2 (día)	Cmax (µg/mL)	Tmax (día)	%F
13.2	30.1	3.0	84

Tabla 41.

Inyección Intravenosa			
DVD-Ig	T1/2 (día)	Vss (mL/kg)	Cl (ml/hr/kg)
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	12.9	97	0.25
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	9.9	77	0.23
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	8.9	100	0.36

3.6: Eficacia terapéutica de DVD-Ig a TNF/IL-17 DVD-Ig y anticuerpos a TNF e IL-17 combinados

3.6.1: Potencia de neutralización de DVD-Ig a TNF/IL-17 en el modelo de KC inducido por IL-17 agudo

Se demostró la habilidad de las proteínas de unión de DVD-Ig a TNF/IL-17 DVD-Ig para neutralizar citoquinas in vivo, usando un modelo de ratón en el cual la IL-17 humana recombinante indujo la quimioquina KC murina. Ratones hembra BALB/cJ fueron predosificados con los anticuerpos intraperitonealmente (i.p.), y 18 hrs después fueron inyectadas i.p. con 3µg de rhIL17 en un voumen de 500µL. Después de 1 hora, los ratones fueron sacrificados, y se evaluaron los niveles de KC mediante MesoScale. Se determinaron los valores ED50 para el % de inhibición de KC y se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 42.

DVD-Ig a TNF/IL-17	ED50 (mg/kg)
	KC inducida por rh IL17
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	**7.6**
D2E7-B6-17.8 DVD-Ig	**5.2**
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	**17.2**

3.6.2: Potencia de neutralización de DVD-Ig TNF/IL-17 en el modelo de letalidad de ratón inducida por rhTNF/D-Galactosamina

Los brazos del TNF de las moléculas de DVD-Ig a TNF/IL17 también se evaluaron en el modelo de letalidad inducida por rhTNF/D-galactosamina-. Ratones hembra C57BL6/N fueron predosificados con proteína de unión (i.p.) y 18 hr después fueron expuestos (i.p.) con 0.1 µg de TNF rh y 20 mg de D-galactosamina en 500 µL de cloruro de sodio al 0.9% y se monitorearon para supervivencia en 48 horas. Se calcularon los valores ED50 para porcentaje de supervivencia. Como se muestra en la siguiente tabla, se evaluaron tres constructos diferentes de DVD-Ig anti-IL-17/TNF en estos modelos y los tres constructos neutralizaron totalmente la bioactividad inducida por IL-17 humana y TNF humano.

Tabla 43.

DVD-Ig a TNF/IL-17	ED50 (mg/kg) letalidad inducida por rh TNF/Dgal
D2E7-B6-5.8 DVD-Ig	0.009
D2E7-B6-17.8 DVD-	0.004
D2E7-G9-2.8 DVD-Ig	0.028

Ejemplo 4: Eficacia terapéutica de los anticuerpos a IL-17 en el modelo de ratón de artritis inducida por colágeno

Se evaluaron los efector terapéuticos de anti-IL-17 en un modelo de ratón de atritis inducida por colágeno conocido en la técnica. Brevemente, ratones macho DBA-1 fueron inmunizados con colágeno tipo II bovino en CFA en la base de la cola. Los ratones fueron reforzados con zymosan intraperitonealmente (i.p) en el día 21. Después de la aparición de la enfermedad en el día 24-27, los ratones fueron seleccionados y divididos en grupos separados de 10 ratones cada. El puntaje de artritis media del grupo de control, y los grupos anti-citoquina fue comparable al inicio del tratamiento. Los ratones fueron inyectados (i.p.) día de por medio con MAb anti-IL-17 MAB421 (12 mg/kg, R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, US). Los ratones fueron examinados cuidadosamente tres veces por semana para la apariencia

visual de la artritis en las articulaciones periféricas, y se determinaron los puntajes de actividad de la enfermedad. Las diferencias estadísticas se determinaron mediante la prueba t de Student y valores p de < 0.05 se consideraron significativos.

El tratamiento de los ratones con cualquier anticuerpo anti-IL-17 redujo el puntaje artrítico medio (MAS) en 43%, como se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 44. Inhibición del puntaje artrítico por el anticuerpo anti-IL-17

Especificidad	Tratamiento de Anticuerpo	Dosis (mg/kg)	% de inhibición de MAS
Anti-IL-17	MAB421	12	43

Ejemplo 5: <u>Eficacia terapéutica de los anticuerpos a IL-17 en el modo de ratón de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE)</u>

Ratones SJL/J fueron inmunizados usando el siguiente protocolo para inducción de la encefalomielitis experimental activa (EAE), un modelo de esclerosis múltiple humana (MS): soluciones patrón de 2 mg/ml de $PLP_{139-151}$ en PBS y 4 mg/ml de H37Ra de *M. tuberculosis* (eliminada al calor y disecada) en adyuvante de Freund incompleto, se combinaron a una relación 1:1 para dar una emulsión de 1 mg/ml de $PLP_{139-151}$. Los ratones fueron inmunizados (s.c.) con 0.1 ml de emulsion dispersa en tres sitios en el flanco dorsal. Los ratones también recibieron 60 ng de toxina pertussis (i.p.) a la inmunización. Los ratones fueron dosificados (s.c.) con ya sea IgG de ratón o anticuerpo IL-17 anti-ratón (MAB421, R&D Systems) en los días 7, 14, y 21 post inmunización. Los animales fueron seguidos para signos clínicos de enfermedad usando el siguiente sistema de puntaje: 0 - normal; 1 – pérdida del tono de la cola (flácida); 2 – reflejo de enderezamiento deteriorado, andar irregular; 3- paresis de extremidad trasera parcial; 4 – parálisis de extremidad trasera completa; 5 - moribundo/muerte. Los animales fueron eutanizados en el día 28. Los datos de este experimento se resumen en la siguiente tabla. El anticuerpo anti-IL-17 inhibió significativamente el curso clínico de la enfermedad en la dosis de 1.5 mg/kg evaluada. También se afectó el puntaje máximo y el puntaje acumulativo medio mediante este tratamiento. El

tratamiento con mAb Anti-IL-17 también inhibió significativamente la frecuencia de las recaídas de la enfermedad. Estos datos son consistentes con un papal importante de la IL-17 en las respuestas autoinmunes específicas de tejido en el SNC.

Tabla 45.

	PBS	MAB421
Incidencia	15/15	13/15
Media del día de aparición *	10.9 (+/-1.5)	10.3 (+/-1.0)
Media de puntaje máximo *	3 (+/-0.7)	2.4 (+/-1.0)
Media de puntaje acumulativo * (aparición a conlución)	36.3 (+/-16.7)	21 (+/-21.5)
Puntaje diario prom *	1.3 (+/-0.6)	0.7* (+/-0.8)
Tasa de Relapso	9/15	3/13
* $p < 0.05$ (prueba t de student vs. PBS		

Ejemplo 6: <u>Eficacia terapéutica de los anticuerpos a TNF e IL-17 combinados en el modelo de artritis inducida por colágeno</u>

Se evaluaron los efectos terapéuticos de anti-IL-17, anti-TNF, y anti-IL-17/anti-TNF combinados en el modelo de ratón de artritis inducida por colágeno conocido en la técnica. Brevemente, ratones macho DBA-1 fueron inmunizados con colágeno tipo II bovino en CFA en la base de la cola. Los ratones fueron reforzados con zymosan intreperitonealmente (i.p) en el día 21. Después de la aparición de la enfermedad (día 24-27), los ratones fueron seleccionados y divididos en grupos separados de 12 ratones cada uno. El puntaje de artritis medio del grupo de control, y los grupos anti-citoquina fue comparable al inicio del tratamiento. Los ratones fueron inyectados con mAb anti-IL-17 MAB421 (12 mg/kg), anticuerpo anti-TNF 8C11 (12 mg/kg), o una combinación de mAb anti-IL-17/anti-TNF (12 mg/kg each) i.p, dos veces por semana. Los ratones fueron monitoreados diariamente por la primera semana y tres veces por semana después de la aparición virual de artritis en las articulaciones periféricas, y se determinaron los puntajes de actividad de la enfermedad. Se determinaron las diferencias estadísticas mediante prueba de Mann-Whitney no paramétrica y los valores p de < 0.05 se consideraron significativos.

El tratamiento de los ratones ya sea con anticuerpos anti-IL-17 o anti-TNF solos redujeron el puntaje artrítico medio (MAS) en y 43 y 36% respectivamente, como se muestra en la siguiente tabla. El tratamiento de los ratones con anticuerpos monoclonales anti-IL-17 y anti-TNF redujo adicionalmente los puntajes MAS al 60% ($p<0.05$), demostrando la eficacia superior comparada con el tratamiento de cualquier antiuerpo monoclonal solo.

Tabla 46. Inhibición del puntaje artrítico mediante anticuerpos anti-IL-17 y TNF

Especificidad	Tratamiento de Anticuerpo	Dosis (mg/kg)	% de inhibición de MAS
Anti-IL-17	MAB421	12	43
Anti-TNF	8C11	12	36
Anti-IL-17 + TNF	MAB421 + 8C11	24 (12 cada uno)	60

Incorporación mediante Referencia

La presente invención incorpora mediante referencia en su totalidad, técnicas bien conocidas en el campo de la biología molecular, liberación de fármaco, inmunología, biología molecular y biología celular. Estas técnicas incluyen include, pero no se limitan a, las técnicas descritas en las siguientes publicaciones: Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Ausubel, F. M. et al. eds., Short Protocols In Molecular Biology (4th Ed. 1999) John Wiley & Sons, NY. (ISBN 0-471-32938-X). Controlled Drug Bioavailability Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Giege, R. y Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic acids and Proteins, a Practical Approach, 2nd ed., pp. 20 1-16, Oxford University Press, New York, N.Y., (1999); Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984); Hammerling, et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981; Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes de Health, Bethesda, Md. (1987) y (1991); Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological

Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Kontermann y Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); Lu y Weiner eds., Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis (2001) BioTechniques Press. Westborough, Mass. 298 pp. (ISBN 1-881299-21-X), Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Old, R. W. & S. B. Primrose, Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering (3d Ed. 1985) Blackwell Scientific Publications, Boston. Studies in Microbiology; V.2:409 pp. (ISBN 0-632-01318-4); Sambrook, J. et al. eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d Ed. 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY. Vols. 1-3 (ISBN 0-87969-309-6); Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978; Winnacker, E. L. From Genes To Clones: Introduction To Gene Technology (1987) VCH Publishers, N.Y. (translated by Horst Ibelgaufts). 634 pp. (ISBN 0-89573-614-4).

Adicionalmente, los contenidos de todas las referencias citadas (incluyendo referencias de la literatura, patentes, solicitudes de patente, y sitios web) que pueden ser citados a lo largo de esta solicitud, están aquí expresados mediante referencia en su totalidad para cualquier propósito, como lo son las referencias allí citadas.

Equivalentes

La invención puede ser incorporada en otras formas específicas sin apartarse el espíritu o las características esenciales de la misma. Las enteriores realizaciones son, por lo tanto, consideradas en todos los aspectos ilustrativas en lugar de limitantes de la invención aquí descrita. El alcance de la invención es así indicado mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de la descripción anterior, y todos los cambios que vienen dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones pretende, por consiguiente, estar aquí abarcado.

Lo que se reivindica es:

1. Una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL-17 humana, dicho dominio de unión a antígeno comprende al menos una CDR que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

CDR-H1. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5 (SEQ ID NO:919), en donde;
X_1 es D o S;
X_2 es Y;
X_3 es E o G;
X_4 es I, M, V, o F;
X_5 es H;

CDR-H2. 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} (SEQ ID NO:920), en donde;
X_1 es V;
X_2 es T, I, o N;
X_3 es D, H, o W;
X_4 es P o no está presente;
X_5 es E, G, o S;
X_6 es S, N, o D;
X_7 es G;
X_8 es G o T;
X_9 es T;
X_{10} es L, A, T, o F;
X_{11} es H o Y;
X_{12} es N;
X_{13} es P, Q, o S;
X_{14} es K, A, o N;
X_{15} es F o L;
X_{16} es D, K, o R; y
X_{17} es G, D, o S;

CDR-H3. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9–X_{10}–X_{11}–X_{12} (SEQ ID NO:921), en donde;
X_1 es Y, F, o D;

X_2 es Y, L, S, o G;
X_3 es K, T, R, o Y;
X_4 es Y o W;
X_5 es E, D, o I;
X_6 es S, G, o Y;
X_7 es F, Y, o T;
X_8 es Y, F, o M;
X_9 es G, T, o no está presente;
X_{10} es M o no está presente;
X_{11} es D; y
X_{12} es Y;

CDR-L1. $X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9–X_{10}–X_{11}–X_{12}–X_{13}–X_{14}–X_{15}–X_{16}$ (SEQ ID NO:922), en donde;
X_1 es S, K, o R;
X_2 es A o S;
X_3 es S;
X_4 es S o Q;
X_5 es S o no está presente;
X_6 es L o no está presente;
X_7 es V o no está presente;
X_8 es H o no está presente;
X_9 es S o no está presente;
X_{10} es S, N, o no está presente;
X_{11} es S, V, o G;
X_{12} es I, N, o S;
X_{13} es S, N, T, o I;
X_{14} es Y o D;
X_{15} es M, V, L, o I; y
X_{16} es C, A, H, Y, o G;

CDR-L2. $X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7$ (SEQ ID NO:923), en donde;
X_1 es D, Y, K, A, o H;
X_2 es T, A, o V;
X_3 es S o F;
X_4 es K, N, o E;
X_5 es L o R;

X_6 es A, Y, o F; y

X_7 es S o T;

y

CDR-L3. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7–X_8–X_9 (SEQ ID NO:924), en donde;

X_1 es Q, S, o H;

X_2 es Q;

X_3 es R, D, S, o G;

X_4 es S, Y, o T;

X_5 es S, G, o H;

X_6 es Y, S, V, o A;

X_7 es P o no está presente;

X_8 es W, Y, o L; y

X_9 es T.

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha al menos una CDR comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

residuos 31-35 de SEQ ID NO:26; residuos 50-66 de SEQ ID NO:26; residuos 99-110 de SEQ ID NO:26;

residuos 24-33 de SEQ ID NO:27; residuos 49-55 de SEQ ID NO:27; residuos 88-96 de SEQ ID NO:27;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:28; residuos 50-66 de SEQ ID NO:28; residuos 99-108 de SEQ ID NO:28;

residuos 24-34 de SEQ ID NO:29; residuos 50-56 de SEQ ID NO:29; residuos 89-97 de SEQ ID NO:29;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:30; residuos 50-66 de SEQ ID NO:30; residuos 99-108 de SEQ ID NO:30;

residuos 24-34 de SEQ ID NO:31; residuos 50-56 de SEQ ID NO:31; residuos 89-97 de SEQ ID NO:31;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:32; residuos 50-65 de SEQ ID NO:32; residuos 98-109 de SEQ ID NO:32;

residuos 24-39 de SEQ ID NO:33; residuos 55-61 de SEQ ID NO:33; residuos 94-101 de SEQ ID NO:33;

residuos 31-35 de SEQ ID NO:34; Residuos 50-66 de SEQ ID NO:34; residuos 99-110 de SEQ ID NO:34;

residuos 24-33 de SEQ ID NO:35; residuos 49-55 de SEQ ID NO:35; residuos 88-96 de SEQ ID NO:35;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:36; residuos 50-66 de SEQ ID NO:36; residuos 99-108 de SEQ ID NO:36;
residuos 24-34 de SEQ ID NO:37; residuos 50-56 de SEQ ID NO:37; residuos 89-97 de SEQ ID NO:37;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:38; residuos 50-65 de SEQ ID NO:38; residuos 98-107 de SEQ ID NO:38;
residuos 24-39 de SEQ ID NO:39; residuos 55-61 de SEQ ID NO:39; y
residuos 94-102 de SEQ ID NO:39.

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha proteína de unión comprende al menos 3 CDRs.

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dichas al menos 3 CDRs comprenden un conjunto de CDR de dominio variable seleccionado del grupo que consiste de:

CONJUNTO DE CDR 7D7 VH	
VH 7D7 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:26
VH 7D7 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:26
VH 7D7 CDR-H3	Residuos 99-110 de SEQ ID NO:26
CONJUNTO DE CDR 7D7 VL	
VL 7D7 CDR-L1	Residuos 24-33 de SEQ ID NO:27
VL 7D7 CDR-L2	Residuos 49-55 de SEQ ID NO:27
VL 7D7 CDR-L3	Residuos 88-96 de SEQ ID NO:27
CONJUNTO DE CDR 6C6 VH	
VH 6C6 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:28
VH 6C6 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:28
VH 6C6 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO:28
CONJUNTO DE CDR 6C6 VL	
VL 6C6 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO:29
VL 6C6 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO:29
VL 6C6 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO.:29
CONJUNTO DE CDR 1D8 VH	
VH 1D8 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:30
VH 1D8 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:30
VH 1D8 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO:30
CONJUNTO DE CDR 1D8 VL	
VL 1D8 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO:31
VL 1D8 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO:31
VL 1D8 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO:31

CONJUNTO DE CDR 8B12 VH	
VH 8B12 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:32
VH 8B12 CDR-H2	Residuos 50-65 de SEQ ID NO:32
VH 8B12 CDR-H3	Residuos 98-109 de SEQ ID NO:32
CONJUNTO DE CDR 8B12 VL	
VL 8B12 CDR-L1	Residuos 24-39 de SEQ ID NO:33
VL 8B12 CDR-L2	Residuos 55-61 de SEQ ID NO:33
VL 8B12 CDR-L3	Residuos 94-101 de SEQ ID NO:33
CONJUNTO DE CDR 10F7 VH	
VH 10F7 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:34
VH 10F7 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:34
VH 10F7 CDR-H3	Residuos 99-110 de SEQ ID NO:34
CONJUNTO DE CDR 10F7 VL	
VL 10F7 CDR-L1	Residuos 24-33 de SEQ ID NO:35
VL 10F7 CDR-L2	Residuos 49-55 de SEQ ID NO:35
VL 10F7 CDR-L3	Residuos 88-96 de SEQ ID NO:35
CONJUNTO DE CDR 5C5 VH	
VH 5C5 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:36
VH 5C5 CDR-H2	Residuos 50-66 de SEQ ID NO:36
VH 5C5 CDR-H3	Residuos 99-108 de SEQ ID NO:36
CONJUNTO DE CDR 5C5 VL	
VL 5C5 CDR-L1	Residuos 24-34 de SEQ ID NO:37
VL 5C5 CDR-L2	Residuos 50-56 de SEQ ID NO:37
VL 5C5 CDR-L3	Residuos 89-97 de SEQ ID NO:37
CONJUNTO DE CDR 10G9 VH	
VH 10G9 CDR-H1	Residuos 31-35 de SEQ ID NO:38
VH 10G9 CDR-H2	Residuos 50-65 de SEQ ID NO:38
VH 10G9 CDR-H3	Residuos 98-107 de SEQ ID NO:38
CONJUNTO DE CDR 10G9 VL	
VL 10G9 CDR-L1	Residuos 24-39 de SEQ ID NO:39
VL 10G9 CDR-L2	Residuos 55-61 de SEQ ID NO:39
VL 10G9 CDR-L3	Residuos 94-102 de SEQ ID NO:39

5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende al menos dos conjuntos de CDR de dominio variable.

6. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichos al menos dos conjuntos de CDR de dominio variable se seleccionan de un grupo que consiste de:
Conjunto de CDR 7D7 VH y Conjunto de CDR 7D7 VL;
Conjunto de CDR 6C6 VH y Conjunto de CDR 6C6 VL;
Conjunto de CDR 1D8 VH y Conjunto de CDR 1D8 VL;
Conjunto de CDR 8B12 VH y Conjunto de CDR 8B12 VL;
Conjunto de CDR 10F7 VH y Conjunto de CDR 10F7 VL; y
Conjunto de CDR 5C5 VH y Conjunto de CDR 5C5 VL; y

Conjunto de CDR 10G9 VH y Conjunto de CDR 10G9 VL.

7. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además un marco aceptor humano.

8. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho marco aceptor humano comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO.:7	SEQ ID NO.:17
SEQ ID NO.:8	SEQ ID NO.:18
SEQ ID NO.:9	SEQ ID NO.:19
SEQ ID NO.:10	SEQ ID NO.:20
SEQ ID NO.:11	SEQ ID NO.:21
SEQ ID NO.:12	SEQ ID NO.:22
SEQ ID NO.:13	SEQ ID NO.:23
SEQ ID NO.:14	SEQ ID NO.:24 Y
SEQ ID NO.:15	SEQ ID NO.:25.
SEQ ID NO.:16	

9. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 7 o 8, en donde dicho marco aceptor humano comprende al menos una sustitución de amino ácido de región de marco, en donde la secuencia de amino ácido del marco es al menos 65% idéntica a la secuencia de dicho marco aceptor humano, y comprende al menos 70 residuos de amino ácido idénticos a dicho marco aceptor humano.

10. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho marco aceptor humano comprende al menos una sustitución de amino ácido de región de marco en un residuo clave, dicho residuo clave seleccionado del grupo que consiste de:

un residuo adyacente a una CDR;
un residuo de sitio de glicosilación;
un residuo raro;
un residuo capaz de interactuar con la IL-17 humana;
un residuo capaz de interactuar con una CDR;

un residuo canónico;
un residuo de contacto entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera;
un residuo dentro de una zona Vernier; y
un residuo en una región que se superpone entre una CDR1 de cadena pesada definida por y un primer marco de cadena pesada definido por Kabat.

11. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el residuo clave es seleccionado del grupo que consiste de: 2H, 4H, 24H, 26H, 27H, 29H, 34H, 35H, 37H, 39H, 44H, 45H, 47H, 48H, 49H, 50H, 51H, 58H, 59H, 60H, 63H, 67H, 69H, 71H, 73H, 76H, 78H, 91H, 93H, 94H, 2L, 4L, 25L, 29L, 27bL, 33L, 34L, 36L, 38L, 43L, 44L, 46L, 47L, 48L, 49L, 55L, 58L, 62L, 64L, 71L, 87L, 89L, 90L, 91L, 94L, 95L.

12. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la proteína de unión es un dominio variable humano de consenso.

13. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión comprende al menos un dominio variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:34
SEQ ID NO:60
SEQ ID NO:61
SEQ ID NO:62
SEQ ID NO:63
SEQ ID NO:64
SEQ ID NO:65
SEQ ID NO:66
SEQ ID NO:67
SEQ ID NO:68
SEQ ID NO:69
SEQ ID NO:70
SEQ ID NO.:71
SEQ ID NO.:72
SEQ ID NO.:73
SEQ ID NO.:74
SEQ ID NO.:75
SEQ ID NO.:76 Y
SEQ ID NO.:77.

14. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha proteína de unión comprende dos dominios variables, en donde

dichos dos dominios variables tienen las secuencias de amino ácido seleccionadas del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:34 & SEQ ID NO:63,
SEQ ID NO:34 & SEQ ID NO:67,
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:35,
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:62,
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:63,
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:64,
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:65,
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:66
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:67,
SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:68,
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:35,
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:62,
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:63,
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:64,
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:65,
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:66,
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:67, Y
SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:68.

15. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha proteína de unión comprende al menos un dominio variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:34
SEQ ID NO:60 SEQ ID NO.:71
SEQ ID NO:61 SEQ ID NO.:72
SEQ ID NO:62 SEQ ID NO.:73
SEQ ID NO:63 SEQ ID NO.:74
SEQ ID NO:64 SEQ ID NO.:75
SEQ ID NO:65 SEQ ID NO.:76 Y
SEQ ID NO:66 SEQ ID NO.:77.
SEQ ID NO:67
SEQ ID NO:68
SEQ ID NO:69
SEQ ID NO:70

16. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína de unión se une a IL-17.

17. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la proteína de unión se une a IL-17.

18. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la proteína de unión es capaz de modular una función biológica de IL-17.

19. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la proteína de unión es capaz de neutralizar IL-17.

20. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de asociación (K_{on}) a dicho objetivo, seleccionada del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6M^{-1}s^{-1}$; medida mediante resonancia de plasmón superficial.

21. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de disociación (K_{off}) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; máximo

aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y máximo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, medida mediante resonancia de plasmón superficial.

22. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) a dicho objetivo seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8} M; máximo aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y como máximo 10^{-13} M.

23. Un constructo de proteína de unión a IL-17 que comprende una proteína de unión descrita en la reivindicación 1, dicho constructo de proteína de unión a IL-17 comprende además un polipéptido enlazante o un dominio constante de inmunoglobulina.

24. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicha proteína de unión es seleccionada del grupo que consiste de;

una molécula de inmunoglobulina,
un anticuerpo monoclonal,
un anticuerpo quimérico,
un anticuerpo de CDR injertada,
un anticuerpo humanizado,
un Fab,
un Fab',
un F(ab')2,
un Fv,
un Fv enlazado a disulfuro,
un scFv,
un anticuerpo de dominio sencillo,
un diacuerpo,
un anticuerpo multiespecífico,
un anticuerpo específico dual,
un anticuerpo biespecífico, y
una DVD-Ig™.

25. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicha proteína de unión comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de;

un dominio constante de IgM humana, un dominio constante de IgG4 humana, un dominio constante de IgG1 humana, un dominio constante de IgE humana,

un dominio constante de IgG2 humana, y
un dominio constante de IgG3 humana, un dominio constante de IgA humana.

26. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende un dominio constante de inmunoglobulina que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:
SEQ ID NO:3
SEQ ID NO:4
SEQ ID NO:5
y
SEQ ID NO:6.

27. Un conjugado de proteína de unión a IL-17 que comprende un constructo de proteína de unión a IL-17 de la reivindicación 24, dicho conjugado de proteína de unión a L-17 comprende además un agente seleccionado del grupo que consiste de: una molécula de inmunoadhesión, un agente de obtención de imágenes, un agente terapéutico, y un agente citotóxico.

28. El conjugado de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho agente es un agente de obtención de imágenes seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminescente, un marcador bioluminescente, un marcador magnético y biotina.

29. El conjugado de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho agente de representación gráfica es un radiomarcador seleccionado del grupo que consiste de: ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, y ^{153}Sm.

30. El conjugado de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho agente es un agente terapéutico o citotóxico seleccionado del grupo que consiste de: un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.

31. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicha proteína de unión posee un patrón de glicosilación humano.

32. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

33. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho constructo de proteína de unión a IL-17 es un constructo de proteína de unión a IL-17 cristalizada.

34. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 33, en donde dicho constructo de proteína de unión a IL-17 cristalizada es un constructo de proteína de unión a IL-17 cristalizada, farmacéutico, de liberación controlada, libre de vehículo.

35. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicho constructo de proteína de unión a IL-17 tiene una vida media in vivo mayor que la contraparte soluble de dicho constructo de proteína de unión a IL-17.

36. El constructo de proteína de unión a IL-17 de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicho constructo de proteína de unión a IL-17 retiene la actividad biológica.

37. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de amino ácido de la proteína de unión de la reivindicación 1.

38. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de amino ácido de constructo de proteína de unión a IL-17 de la reivindicación 23.

39. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 37 o 38.

40. El vector de la reivindicación 39, en donde dicho vector es seleccionado del grupo que consiste de de pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, y pBJ.

41. Una célula hospedera que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 39.

42. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicha célula hospedera es una célula procariótica.

43. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 42, en donde dicha célula hospedera es *E. coli*.

44. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicha célula hospedera es una célula eucariótica.

45. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de célula de protisto, célula animal, célula de planta, y célula fúngica.

46. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de una célula mamífera, una célula aviar y una célula de insecto.

47. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula hospedera es una célula CHO.

48. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula hospedera es COS.

49. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula hospedera es una célula de levadura.

50. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 49, en donde dicha célula de levadura es *Saccharomyces cerevisiae*.

51. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula hospedera es una célula de insecto Sf9.

52. Un método para producir una proteína de unión capaz de unirse a IL-17, que comprende cultivar una célula hospedera de la reivindicación 41 en medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir una proteína de unión capaz de unirse a IL-17.

53. Una proteína producida de acuerdo con el método de la reivindicación 52.

54. Una composición para la liberación de una protetína de unión, dicha composición comprende:
(a) una formulación, en donde dicha formulación comprende una proteína de unión cristalizada, aquí descrita, y un ingrediente; y
(b) al menos un vehículo polimérico.

55. La composición de acuerdo con la reivindicación 54, en donde dicho vehículo polimérico es un polímero seleccionado de uno o más del grupo que consiste de: poli (ácido acrílico), poli (cianoacrilatos), poli (amino ácidos), poli (anhídridos), poli (depsipéptido), poli (ésteres), poli (ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli (b-hidroxibutirato), poli (caprolactona), poli (dioxanona); poli (etilen glicol), poli ((hidroxipropil) metacrilamida, poli [(organo) fosfazeno], poli (orto ésteres), poli (vinil alcohol), poli (vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maléico – alquil vinil éter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, mezclas y copolímeros de los mismos.

56. La composición de acuerdo con la reivindicación 54, en donde dicho ingrediente es seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil-α-ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.

57. Un método para tratar un mamífero que comprende el paso de administrar al mamífero una cantidad efectiva de la composición de acuerdo con la reivindicación 54.

58. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

59. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, en donde dicho vehículo farmacéuticamente aceptable funciona como adyuvante útil para aumentar la absorción o dispersión de dicha proteína de unión.

60. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, en donde deicho adyuvante es hialuronidasa.

61. La composición farmacéutica de la reivindicación 58 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional para tratar un trastorno en el cual la actividad de IL-17 es perjudicial.

62. La composición farmacéutica de la reivindicación 61, en donde dicho agente adicional es seleccionado del grupo que consiste de: agente terapéutico, agente de representación gráfica, agente citotóxico, inhibidores de angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de moléculas de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; marcador o reportero detectable; un antagonista de TNF; un antireumático; un relajante muscular, un narcótico, un fármaco anti-inflamatorio no esteroidal (AINE), un analgésico, un anestésico, un sendante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antisoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antisicótico, un estimulante, una medicación para asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, y un antagonista de citoquina.

63. Un método para reducir la actividad de IL-17 humana que comprende contactar la IL-17 humana con la proteína de unión de la reivindicación 1 de forma que se reduce la actividad de la IL-17 humana.

64. Un método para reducir la actividad de IL-17 humana en un humano que sufre de un trastorno en el cual la actividad de IL-17 es perjudicial, que comprende administrar al sujeto humano la proteína de unión de la reivindicación 1 de forma que se reduce la actividad de la IL-17 humana en el sujeto humano.

65. Un método para tratar un sujeto para una enfermedad o un trastorno en el cual la actividad de IL-17 es perjudicial mediante la administración al sujeto de la proteína de unión de la reivindicación 1 de forma que se logra tratamiento.

66. El método de la reivindicación 65, en donde dicho trastorno es seleccionado del grupo que consiste de trastornos respiratorios; asma; asma alérgica y no alérgica; asma debido a infección; asma debido a infección con el virus respiratorio sincitial (RSV); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); otras condiciones que involucran inflamación de las vías aéreas; eosinofilia; fibrosis y producción de moco en exceso; fibrosis quística; fibrosis pulmonar; trastornos atópicos; dermatitis atópica; urticaria; eccema; rinitis alérgica; y enterogastritis alérgica; condiciones inflamatorias y/o autoinmunes de la piel; condiciones inflamatorias y/o autoinmunes de los órganos gastrointestinales; enfermedades inflamatorias del intestino (IBD); colitis ulcerativa; Enfermedad de Crohn; condiciones inflamatorias y/o autoinmunes del hígado; cirrosis hepática; fibrosis hepática; fibrosis hepática causada por el virus de la hepatitis B y/o C; escleroderma; tumores o cánceres; carcinoma hepatocelular; glioblastoma; linfoma; linfoma de Hodgkin; infecciones virales; infección por HTLV-1 (p.e., de HTLV-1); supresión de la expresión de respuestas inmunes tipo 1 protectoras, y supresión de la expresión de respuestas inmunes tipo 1 protectoras durante la vacunación.

67. El método de la reivindicación 64, en donde dicho trastorno es seleccionado del grupo que consiste de: artritis reumatoide, osteoartritis,

artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis soriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus insulino dependiente, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, soriasis, dermatitis escleroderma, enfermedad de injerto versus hospedero, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad immune aguda o crónica asociada con transplante de órgano, sarcoidosis, aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, uveítis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasíticas, síndrome de inmunodeficiencia adqurido, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignancias, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad de Addison, deficiencia poliglandular esporádica tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de distrés respiratorio del adulto (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatia soriática, artropatía colítica ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonela, espondiloartopatía, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollar autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis mialgica/Enfermedad del Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de célula gigante, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades Relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis B, Hepatitis C, inmunodeficiencia variada común (hipogamaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla ovaria, falla ovaria prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con

enfermedad de tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármaco, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrante linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (autoinmune clásica o hepatitis lupoide), hepatitis autoimmune tipo-2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), hipoglicemia mediada autoimmune, resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad immune aguda asociada con transplante de órgano, enfermedad immune crónica asociada con transplante de órgano, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, soriasis tipo 1, soriasis tipo 2, ileucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritidas, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de lyme, lupus eritomatoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nudosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjörgren's, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune goitrous (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixoedema primario, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo enfermedad del hígado aguda, enfermedades crónicas del hígado, cirrosis alcohólica, lesión de hígado inducida por alcohol, colestasis, enfermedad del hígado idiosincrática, hepatitis inducida por fármaco, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos del grupo B (GBS), trastornos

mentales (p.e., depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, dolor agudo y crónico (formas diferentes de dolor), y cánceres tales como pulmonar, de seno, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y cáncer rectal y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), Abetalipoprotemia, Acrocianosis, procesos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, falla renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia por SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-l-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, degeneración de célula de cuerno anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación atrial (sostenida o paroxismal), palpitación atrial, bloqueo atrioventricular, linfoma de célula B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula espinal (BMT), bloqueo de rama, linfoma de Burkitt, quemaduras, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación de bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelares, taquicardia caótica o auricular multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica con salicilato, carcinoma colorrectal, falla cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis de contacto, cor pulmonale, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis negativa de cultivo, fibrosis quística, trastornos asociados con terapia de citoquina, Demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre de dengue hemorrágico, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpo de Lewy Difuso, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos de los ganglios basales, síndrome de Down en la edad media, trastornos de movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de

dopamina del SNC, sensibilidad a fármaco, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglottitis, infección por virus de epstein-barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfohistocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, sepsis fúngica, gangrena con gas, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de célula vellosa, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de hashimoto, fiebre del heno, rechazo de transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis (A), arritmias de rama His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimiento hiperquinético, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpo, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión de isquemia-reperfusión, ataque isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo de transplante de riñón, legionela, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, enfermedades metabólicas/idiopáticas, dolor de cabeza de migraña, trastorno de multi sistema mitocondrial, enfermedad de tejido conectivo mezclado, gamopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, micobacteria aviar intracelular, micobacteria tuberculosis, síndrome mielodisplástico, infarto al miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonary crónica neonatal, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma diferente de hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, terapia OKT3®, orquitis/epididimitis, procedimientos de orquitis/reversión de vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo de trasplante de

páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de malignancia, rechazo de transplante paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerotica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía de neumocistis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post bombeo, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, Parálisis de supranúcleo Progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS angosto y regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia Senil del tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, choque, anemia de célula falciforme, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelares, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, sincope, sífilis del sistema cardiovascular, anafalaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arthritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, célula T o FAB ALL, Telangiectasia, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad del tipo III, hipersensibilidad del tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico vital asociado, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xeno injerto de cualquier órgano o tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, alopecia areata, anafilaxis, síndrome de anticuerpo anti-fosfolípido, anemia aplástica, arteriosclerosis, eccema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoimmune asociado con infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, pérdida de audición autoinmune,

síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovaria prematura autoinmune, blefaritis, bronquiéctasis, penfigoide ampollar, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatricial, síndrome aislado clínicamente (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, conjuntivitis, trastorno siquiátrico de aparición en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por fármaco, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme importante, penfigoide gestational, síndrome de Guillain-Barré (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Parkinson idiopática, neumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia hemolítica inmune, miositis de cuerpo de inclusión, enfermedad inflamatoria ocular infecciosa, enfermedad desmilelinizante inflamatoria, enfermedad cardíaca inflamatoria, enfermedad renal inflamatoria, IPF/UIP, iritis, queratitis, keratojuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de célula de Langerhan, livedo reticularis, degeneración macular, poliangitis microscópica, morbus bechterev, trastornos de neurona motora, penfigoide de membrana mucosa, falla de órganos multiples, miastenia grave, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis diferente de A y B, neuritis óptica, osteolisis, cáncer de ovario, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva de arteria perifpérica (PAOD), enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD), flebitis, poliarteritis nudosa (o periarteritis nudosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA poliarticular, síndrome de deficiencia poliendocrina, polimiositis, polimialgia reumática (PMR), síndrome post bombeo, Parkinsonismo primario, cáncer de próstata y recto y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulo rojo puro, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, sapho (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, y osteítis), escleroderma, amiloidosis secundaria, choque de pulmón, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad de tejido conectivo asociada con silicona, dermatosis de

Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (receptor de factor de necrosis de tumor, reacción alérgica tipo 1, diabetes tipo II, urticaria, neumonía intersticial usual (UIP), vasculitis, conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda y curación de heridas, artropatía asociada con yersinia y salmonela.

68. Un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un en el cual la IL-17 es perjudicial, que comprende el paso de administrar la proteína de unión de la reivindicación 1 antes, concurrente o después de la administración de un segundo agente, en donde el segundo agente seleccionado del grupo que consiste de esteroides inhalados; agonistas beta; agonistas beta de corta acción o larga acción; antagonistas de leucotrienos o receptores de leucotrieno; ADVAIR; inhibidores de IgE; anticuerpos anti-IgE; XOLAIR; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de PDE4; xantinas; fármacos anticolinérgicos; agentes estabilizadores de mastocitos; Cromolina; inhibidores de IL-4; inhibidores de IL-5; inhibidores de eotaxina/CCR3; antagonistas de histamina o sus receptores incluyendo H1, H2, H3, y H4; antagonistas de prostaglandina D o sus receptores DP1 y CRTH2; antagonistas de TNF; un fragmento soluble de un receptor de TNF; ENBREL®; antagonistas de la enzima de TNF; inhibidores de la enzima convertidora de TNF (TACE); antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas TGF-beta; interferon gama; perfenidona; agentes quimioterapéuticos, metotrexato; leflunomida; sirolimus (rapamicina) o un análogo de la misma, CCI-779; inhibidores de COX2 o cPLA2; AINEs; inmunomoduladores; inhibidores p38; inhibidores de TPL-2, MK-2 y NFkB; budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina; sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos anti-IL-1β; anticuerpos anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos o agonistas de TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-14,

IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, EMAP-II, GM-CSF, FGF, o PDGF; anticuerpos de CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos; FK506; rapamicina; micofenolato mofetil; ibuprofeno; prednisolona; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas de adensosina; agentes antitrombóticos; inhibidores de complemento; agentes adrenérgicos; inhibidores de IRAK, NIK, IKK, p38, o MAP quinasa; inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β; inhibidores de la enzima convertidora de TNF-α; inhibidores de señalización de célula T; inhibidores de metaloproteinasa; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; receptores de citoquina solubles; receptor de TNF p55 soluble; receptor de TNF p75 soluble; sIL-1RI; sIL-1RII; sIL-6R; citoquinas anti-inflamatorias; IL-4; IL-10; IL-11; y TGF-β.

69. El método de acuerdo con la reivindicación 65, en donde dicha administración al sujeto es mediante al menos un modo seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitalmente, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratoráxico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, y transdérmico.

70. Una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL-17 humana, dicho dominio de unión a antígeno comprende al menos una CDR que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

CDR-H1. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5 (SEQ ID NO:925), en donde;

X_1 es N, A, D, o S;

X_2 es Y, F, o L;

X_3 es G, D, o A;

X_4 es M o I; y

X_5 es H, D, o S;

CDR-H2. 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} (SEQ ID NO:926), en donde;

X_1 es V, W, o G;

X_2 es I, T, M, o F;

X_3 es S, N, T, o D;

X_4 es Y o P;

X_5 es D, N, o I;

X_6 es G, S, L, o E;

X_7 es S o G;

X_8 es N, T, o E;

X_9 es K, T, o A;

X_{10} es Y, G, N, o V;

X_{11} es Y o V;

X_{12} es A;

X_{13} es D, P, o Q;

X_{14} es S, K, o N;

X_{15} es V o F;

X_{16} es K, R, o Q; y

X_{17} es G;

CDR-H3. 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} (SEQ ID NO:927), en donde;

X_1 es V, S, E, o I;

X_2 es G, S, P, o R;

X_3 es A, E, N, o P;

X_4 es S, D, o W;

X_5 es G, E, F, o L;

X_6 es D, G, o W;

X_7 es Y, I, N, o G;

X_8 es Y, T, G, o A;

X_9 es Y o I;

X_{10} es S, G, o Y;

X_{11} es Y, F, o T;

X_{12} es G, T, o no está presente;

X_{13} es L, H, o no está presente;

X_{14} es H o no está presente;

X_{15} es F o no está presente;
X_{16} es D; y
X_{17} es V, N, o Y;

CDR-L1. 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} (SEQ ID NO:928), en donde;
X_1 es S, R, o K;
X_2 es G o A;
X_3 es S o D;
X_4 es N, K, o Q;
X_5 es S o no está presente;
X_6 es N o no está presente;
X_7 es I, L, N, o D;
X_8 es G o I;
X_9 es S, N, G, o D;
X_{10} es H, R, S, o D;
X_{11} es S, Y, A, o D;
X_{12} es V, A, L, o M; y
X_{13} es N, C, o H;

CDR-L2. X_1–X_2–X_3–X_4–X_5–X_6–X_7 (SEQ ID NO:929), en donde;
X_1 es G, Q, Y, o E;
X_2 es I, D, o A;
X_3 es G, N, S, o T;
X_4 es Q, K, o T;
X_5 es R, S, o L;
X_6 es P, I, o V; y
X_7 es S o P;

y

CDR-L3. 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:930), en donde;
X_1 es A, Q, H, o L;
X_2 es T o Q;
X_3 es W, S, o H;
X_4 es D o T;
X_5 es D o S;
X_6 es S, T, L, o F;

X_7 es L, T, o P;
X_8 es G, H, o Y;
X_9 es G, S, o T;
X_{10} es Y o no está presente; y
X_{11} es V o no está presente;

una CDR-H1, una CDR-H2, y una CDR-H3 de cualquier región pesada variale (VH) de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, o Tabla 27; y

una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 de cualquier región ligera variable (VL) de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, o Tabla 27.

71. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 70, en donde dicha al menos una CDR comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

residuos 31-35 de SEQ ID NO:40; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:40; residuos 99-103 de SEQ ID NO.:40;
residuos 23-35 de SEQ ID NO:41; residuos 51-57 de SEQ ID NO.:41; residuos 90-110 de SEQ ID NO.:41;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:42; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:42; residuos 99-103 de SEQ ID NO.:42;
residuos 23-35 de SEQ ID NO:43; residuos 51-57 de SEQ ID NO.:43; residuos 90-110 de SEQ ID NO.:43;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:44; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:44; residuos 99-101 de SEQ ID NO.:44;
residuos 23-35 de SEQ ID NO:45; residuos 51-57 de SEQ ID NO.:45; residuos 90-110 de SEQ ID NO.:45;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:46; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:46; residuos 99-115 de SEQ ID NO.:46;
residuos 24-34 de SEQ ID NO:47; residuos 50-56 de SEQ ID NO.:47; residuos 89-97 de SEQ ID NO.:47;
residuos 31-35 de SEQ ID NO:48; residuos 50-66 de SEQ ID NO.:48; residuos 99-101 de SEQ ID NO.:48;
residuos 24-34 de SEQ ID NO:49; residuos 50-56 de SEQ ID NO.:49; y residuos 89-97 de SEQ ID NO.:49;

la secuencia de amino ácido para una CDR-H1, una CDR-H2, y una CDR-H3 de un VH de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, o Tabla 27; y

la secuencia de amino ácido para una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 de un VL de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, o Tabla 27.

72. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 71, en donde dicha proteína de unión comprende al menos 3 CDRs.

73. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 71, en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un VH.

74. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 73, en donde dicho V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:
SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, y una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, y Tabla 27.

75. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 71, en donde dicho dominio de unión a comprende un VL.

76. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 75, en donde dicho V_L comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:
SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, y una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, y Tabla 27.

77. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 71, en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un VH y un V_L.

78. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 76, que comprende además un V_H, en donde dicho V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, y una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, y Tabla 27.

79. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 77, en donde dicho V_L comprende una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, o Tabla 27 y dicho V_H comprende una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, o Tabla 27.

80. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 71, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante de IgM humana; un dominio constante de IgG1 humana; un dominio constante de IgG2 humana; un dominio constante de IgG3 humana; un dominio constante de IgG4 humana; un dominio constante de IgE humana y un dominio constante de IgA humana.

81. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 80, en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena pesada es un dominio constante de IgG1 humana.

82. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 81, en donde dicho dominio constante de IgG1 humana comprende la secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4.

83. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 71, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante kappa de Ig humana y un dominio constante labmda de Ig humana.

84. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 83, en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena ligera es un dominio constante kappa de Ig humana que comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:5.

85. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 83, en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena ligera es un dominio constante de Ig humana que comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:6.

86. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 71, en donde dicha proteína de unión es seleccionada del grupo que consiste de: una molécula de inmunoglobulina; un scFv; un anticuerpo monoclonal; un anticuerpo humano; un anticuerpo quimérico; un anticuerpo humanizado; un anticuerpo de dominio sencillo; un fragmento Fab; un fragmento Fab'; un F(ab')2; un Fv; y un Fv enlazado a disulfuro.

87. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 86, en donde dicha proteína de unión es un anticuerpo humano.

88. Una proteína de unión capaz de unirse a IL-17 humana, dicha proteína de unión comprende:

una región pesada constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO: 4;
una región ligera constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO: 6;
una región pesada variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, o Tabla 27; y
una región ligera variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, o Tabla 27.

89. Una proteína de unión capaz de unirse a IL-17 humana, dicha proteína de unión comprende:
una región pesada constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:3;
una región ligera constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:5;

una región pesada variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VH de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, o Tabla 27; y
una región ligera variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido de un VL de la Tabla 21, Tabla 23, Tabla 25, o Tabla 27.

90. Una proteína de unión neutralizante, en donde dicha proteína de unión neutralizante comprende una proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70-89, y en donde dicha proteína de unión neutralizante es capaz de neutralizar IL-17.

91. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 90, en donde dicha IL-17 es seleccionada del grupo que consiste de pro-IL-17 humana; IL-17 humana madura, e IL-17 humana truncada.

92. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 90, en donde dicha proteína de unión neutralizante disminuye la habilidad de IL-17 para unirse a su receptor.

93. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 92, en donde dicha proteína de unión neutralizante disminuye la habilidad de pro-IL-17 humana, IL-17 humana madura, o IL-17 humana truncada para unirse a su receptor.

94. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 90, en donde dicha proteína de unión neutralizante es capaz de reducir una o más de las actividades biológicas de IL-17 seleccionadas del grupo que consiste de: modulación de Th1; modulación de Th2; modulación de Nk; modulación de neutrófilo; modulación del linaje monocito-macrófago; modulación de neutrófilo; modulación de eosinófilo; modulación de células B; modulación de citoquina; modulación de quimioquina; modulación de molécula de adhesión; y modulación del reclutamiento de célula.

95. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 90, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una constante de disociación (K_D) seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8} M; máximo

aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y máximo 10^{-13} M.

96. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 90, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad on seleccionada del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6M^{-1}s^{-1}$.

97. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 90, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad off seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y máximo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$.

98. Una proteína de unión marcada que comprende una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-89, en donde dicha proteína de unión está conjugada a un marcador detectable.

99. La proteína de unión marcada de la reivindicación 98, en donde el marcador detectable es seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminescente, un marcador bioluminescente, un marcador magnético, y biotina.

100. La proteína de unión marcada de la reivindicación 99, en donde dicho marcador es un radiomarcador seleccionado del grupo que consiste de: ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, y ^{153}Sm.

101. Un conjugado de proteína de unión que comprende una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-89, en dicha proteína de unión está conjugada a un agente terapéutico o citotóxico.

102. El conjugado de proteína de unión de la reivindicación 101, en donde dicho agente terapéutico o citotóxico es seleccionado del grupo que

consiste de; un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.

103. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de amino ácido de proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-89.

104. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 103.

105. El vector de la reivindicación 104, en donde dicho vector es seleccionado del grupo que consiste de; pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, y pBJ.

106. Una célula hospedera que comprende un vector de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 104 o 105.

107. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 106, en donde dicha célula hospedera es una célula procariótica.

108. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 107, en donde dicha célula hospedera es *E. coli*.

109. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 106, en donde dicha célula hospedera es una célula eucariótica.

110. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 109, en donde dicha célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de célula de protisto, célula animal, célula de planta y célula fúngica.

111. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 110, en donde dicha célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de; una célula mamífera, una célula aviar, y una célula de insecto.

112. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 111, en donde dicha célula animal es una célula CHO.

113. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 111, en donde dicha célula hospedera es COS.

114. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 110, en donde dicha célula eucariótica es *Saccharomyces cerevisiae*.

115 La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 111, en donde dicha célula animal es una célula de insecto Sf9.

116. Un método para producir una proteína de unión que se une a IL-17 humana, que comprende cultivar la célula hospedera de una cualquiera de las reivindicaciones 106-115 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir una proteína de unión que se une a IL-17 humana.

117. Una protéina de unión producida de acuerdo con el método de la reivindicación 116.

118. Una proteína de unión cristalizada que comprende una proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70-97, en donde dicha proteína de unión existe como un cristal.

119. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 118, en donde dicho cristal es un cristal de liberacióncontrolada, farmacéutico libre de vehículo.

120. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 118, en donde dicha proteína de unión tiene una vida media in vivo mayor que la contraparte soluble de dicha proteína de unión.

121. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 118, en donde dicha proteína de unión retiene la actividad biológica.

122. Una composición para la liberación de una proteína de unión, dicha composición comprende:

(a) una formulación, en donde dicha formulación comprende una proteína de unión cristalizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 118-121, y un ingrediente; y
(b) al menos un vehículo polimérico

123. La composición de acuerdo con la reivindicación 122, en donde dicho vehículo polimérico es un polímero seleciconado de uno o más del grupo que consiste de: poli (ácido acrílico), poli (cianoacrilatos), poli (amino ácidos), poli (anhídridos), poli (depsipéptido), poli (ésteres), poli (ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli (b-hidroxibutirato), poli (caprolactona), poli (dioxanona); poli (etilen glicol), poli ((hidroxipropil) metacrilamida, poli [(organo) fosfazeno], poli (orto ésteres), poli (vinil alcohol), poli (vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maléico – alquil vinil éter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, mezclas y copolímeros de los mismos.

124. La composición de acuerdo con la reivindicación 122, en donde dicho ingrediente es seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil-α-ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.

125. Un método para tratar un mamífero que comprende el paso de administrar al mamífero una cantidad efectiva de la composición de acuerdo con la reivindicación 122.

126. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-97, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

127. La composición farmacéutica de la reivindicación 126 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional para el tratamiento de un trastorno en el cual la actividad de IL-17 es perjudicial.

128. La composición farmacéutica de la reivindicación 127, en donde dicho agente adicional es seleccionado del grupo que consiste de: inhibidores de angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de moléculas de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; corticosteroides; ciclosporina; rapamicina; FK506; y agentes anti-inflamatorios no esteroidales.

129. Un método para reducir la actividad de IL-17 humana que comprende contactar la IL-17 humana con la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-97 de forma que se reduce la actividad de IL-17 humana.

130. Un método para reducir la actividad de IL-17 humana en un sujeto humano que sufre de un trastorno en el cual la actividad de IL-17 es perjudicial, que comprende administrar al sujeto humano la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-97 de forma que la actividad de IL-17 humana en el sujeto humano es reducida.

131. Un método para tratar un sujeto para una enfermedad o un trastorno en el cual la actividad de IL-17 es perjudicial mediante la administración al sujeto de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-97 de forma que se logra el tratamiento.

132. El método la reivindicación 131, en donde dicho trastorno es seleccionado del grupo que consiste de: artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis soriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus insulino dependiente, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, soriasis, dermatitis escleroderma, enfermedad de injerto versus hospedero, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad immune aguda o crónica asociada con transplante de órgano, sarcoidosis, aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener,

púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, uveítis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasíticas, síndrome de inmunodeficiencia adqurido, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignancias, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad de Addison, deficiencia poliglandular esporádica tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de distrés respiratorio del adulto (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía soriática, artropatía colítica ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonela, espondiloartopatía, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollar autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis mialgica/Enfermedad del Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de célula gigante, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades Relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis B, Hepatitis C, inmunodeficiencia variada común (hipogamaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla ovaria, falla ovaria prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedad de tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármaco, fibrosis, fibrosis por radiación,

bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrante linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (autoinmune clásica o hepatitis lupoide), hepatitis autoimmune tipo-2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), hipoglicemia mediada autoimmune, resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad immune aguda asociada con transplante de órgano, enfermedad immune crónica asociada con transplante de órgano, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, soriasis tipo 1, soriasis tipo 2, ileucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritidas, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de lyme, lupus eritomatoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nudosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjörgren's, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune goitrous (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixoedema primario, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo enfermedad del hígado aguda, enfermedades crónicas del hígado, cirrosis alcohólica, lesión de hígado inducida por alcohol, colestasis, enfermedad del hígado idiosincrática, hepatitis inducida por fármaco, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos del grupo B (GBS), trastornos mentales (p.e., depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, dolor agudo y crónico (formas diferentes de dolor), y cánceres tales como pulmonar, de seno, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y cáncer rectal y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), Abetalipoprotemia, Acrocianosis, procesos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, falla renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia por SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica,

dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-l-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, degeneración de célula de cuerno anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolipido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fistula arteriovenosa, ataxia, fibrilación atrial (sostenida o paroxismal), palpitación atrial, bloqueo atrioventricular, linfoma de célula B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula espinal (BMT), bloqueo de rama, linfoma de Burkitt, quemaduras, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación de bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelares, taquicardia caótica o auricular multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica con salicilato, carcinoma colorrectal, falla cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis de contacto, cor pulmonale, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis negativa de cultivo, fibrosis quística, trastornos asociados con terapia de citoquina, Demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre de dengue hemorrágico, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpo de Lewy Difuso, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos de los ganglios basales, síndrome de Down en la edad media, trastornos de movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármaco, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglottitis, infección por virus de epstein-barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfohistocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, sepsis fúngica, gangrena con gas, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de célula vellosa, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de hashimoto, fiebre del heno, rechazo de transplante de corazón,

hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis (A), arritmias de rama His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimiento hiperquinético, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis hipersensible, hipertensión, trastornos de movimiento hipoquinético, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpo, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión de isquemia-reperfusión, ataque isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo de transplante de riñón, legionela, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, enfermedades metabólicas/idiopáticas, dolor de cabeza de migraña, trastorno de multi sistema mitocondrial, enfermedad de tejido conectivo mezclado, gamopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, micobacteria aviar intracelular, micobacteria tuberculosis, síndrome mielodisplástico, infarto al miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonary crónica neonatal, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma diferente de hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, terapia OKT3®, orquitis/epididimitis, procedimientos de orquitis/reversión de vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo de trasplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de malignancia, rechazo de transplante paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerotica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía de neumocistis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post bombeo, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia,

Parálisis de supranúcleo Progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS angosto y regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia Senil del tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, choque, anemia de célula falciforme, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelares, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, sincope, sífilis del sistema cardiovascular, anafalaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arthritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, célula T o FAB ALL, Telangiectasia, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad del tipo III, hipersensibilidad del tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico vital asociado, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xeno injerto de cualquier órgano o tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, alopecia areata, anafilaxis, síndrome de anticuerpo anti-fosfolípido, anemia aplástica, arteriosclerosis, eccema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoimmune asociado con infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, pérdida de audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovaria prematura autoinmune, blefaritis, bronquiéctasis, penfigoide ampollar, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatricial, síndrome aislado clínicamente (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, conjuntivitis, trastorno siquiátrico de aparición en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus,

hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por fármaco, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme importante, penfigoide gestational, síndrome de Guillain-Barré (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Parkinson idiopática, neumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia hemolítica inmune, miositis de cuerpo de inclusión, enfermedad inflamatoria ocular infecciosa, enfermedad desmilelinizante inflamatoria, enfermedad cardíaca inflamatoria, enfermedad renal inflamatoria, IPF/UIP, iritis, queratitis, keratojuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de célula de Langerhan, livedo reticularis, degeneración macular, poliangitis microscópica, morbus bechterev, trastornos de neurona motora, penfigoide de membrana mucosa, falla de órganos multiples, miastenia grave, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis diferente de A y B, neuritis óptica, osteolisis, cáncer de ovario, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva de arteria perifpérica (PAOD), enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD), flebitis, poliarteritis nudosa (o periarteritis nudosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA poliarticular, síndrome de deficiencia poliendocrina, polimiositis, polimialgia reumática (PMR), síndrome post bombeo, Parkinsonismo primario, cáncer de próstata y recto y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulo rojo puro, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, sapho (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, y osteítis), escleroderma, amiloidosis secundaria, choque de pulmón, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad de tejido conectivo asociada con silicona, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (receptor de factor de necrosis de tumor, reacción alérgica tipo 1, diabetes tipo II, urticaria, neumonía intersticial usual (UIP), vasculitis, conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda y curación de heridas, artropatía asociada con yersinia y salmonela.

133. Un método para tratar un paciente que sufre de un trastorno en el cual IL-17 es perjudicial, que comprende el paso de administrar a proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 70-97 antes, concurente o después de la administración de un segundo agente, en donde el segundo agente es seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo, o un fragmento del mismo, capaz de unirse a IL-12 humana; metotrexato; un anticuerpo, o fragmento del mismo, capaz de unirse a TNF humano; corticosteroides, ciclosporina, rapamicina, FK506, y agentes anti-inflamatorios no esteroidales.

134. Una protéina de unión que comprende una cadena de polipéptido, en donde dicha cadena de polipéptido comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 es una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde la proteína de unión es capaz de unirse a IL-17 humana y TNF-α;

en donde VD1 comprende una secuencia de amino ácido de una región pesada variable (VH) de un anticuerpo anti-TNF-α, en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:563, 573, 578, 593, 628, 638, 648, 658, 668, 678, 688, 698, 708, 718, 728, 738, 748, 758, 763, 773, 783, 793, 803, 813, 823, 833, 843, 853, 863, 873, y 883; y

en donde VD2 comprende la secuencia de amino ácido de una región VH de anticuerpo anti-IL-17 en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:565, 575, 580, 595, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 765, 775, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875, y 885.

135. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, en donde VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882.

136. Una proteína de unión que comprende una cadena de polipéptido, en donde dicha cadena de polipéptido comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde la proteína de unión es capaz de unirse a IL-17 humana y TNF-α;

en donde VD1 comprende una secuencia de amino ácido de una región ligera variable (VL) de un anticuerpo anti-TNF-α en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:568, 583, 588, 598, 603, 608, 613, 618, 623, 633, 643, 653, 663, 673, 683, 693, 703, 713, 723, 733, 743, 753, 768, 778, 788, 798, 808, 818, 828, 848, 858, 868, y 878; y

en donde VD2 comprende una secuencia de amino ácido de una región VL de anticuerpo anti-IL-17 en donde dicha secuencia de amino ácido es cualquiera de las SEQ ID NOs:570, 585, 590, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 850, 860, 870, y 880.

137. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 136, en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692,

702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

138. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134 o 136, en donde n es 0.

139. Una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, en donde dicha primera cadena de polipéptido comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1; y
X2 es una región Fc; y

en donde dicha segunda cadena de polipéptido comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde la proteína de unión es capaz de unirse a IL-17 humana y TNF-α;

en donde dichos dominios de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde dichos dominios de cadena variable ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612,

617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

140. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, o 139, en donde X1 o X2 es una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 888-918.

141. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 139, en donde la proteína de unión comprende dos primeras cadenas de polipéptido y dos segundas cadenas de polipéptido.

142. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, o 139, en donde la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante.

143. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 142, en donde a región Fc es seleccionada del grupo que consiste de de una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, y IgD.

144. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, o 139, en donde dicho VD1 de la primera cadena de polipéptido y dicho VD1 de la segunda cadena de polipéptido se obtienen del mismo primer y segundo anticuerpo base, respectivamente, o porción de unión a antígeno del mismo.

145. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 134-144, en donde dicho anticuerpo anti-TNF-α se une a TNF-α con una potencia diferente a la potencia con la cual dicho anticuerpo anti-IL-17 se une a IL-17 humana.

146. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 134-144, en donde dicho anticuerpo anti-TNF-α se une a TNF-α con una afinidad diferente a la afinidad con la cual dicho anticuerpo anti-IL-17 se une a IL-17 humana.

147. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 134-144, en donde dicho anticuerpo anti-TNF-α y dicho anticuerpo anti-IL-17 son seleccionadas del grupo que consiste de un anticuerpo humano, un anticuerpo de CDR injertada, y un anticuerpo humanizado.

148. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, o 139, en donde dicha proteína de unión posee al menos una propiedad deseada exhibida por dicho anticuerpo anti-TNF-α o dicho anticuerpo anti-IL-17.

149. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 148, en donde dicha propiedad deseada es seleccionada de uno o más parámetros de anticuerpo.

150. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 149, en donde dichos parámetros de anticuerpo son seleccionado del grupo que consiste de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítopo, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada en tejido, y unión a antígeno ortólogo.

151. Una proteína de unión capaz de unirse a dos antígenos que comprende cuatro cadenas de polipéptido, en donde dos cadenas de polipéptido comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1; y
X2 es una región Fc; y

en donde dos cadenas de polipéptido comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

en donde los dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido de cualquiera de las SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

152. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, 139, o 151, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de asociación (Kon) a dicho uno o más objetivos seleccionada del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6M^{-1}s^{-1}$, medida mediante resonancia de plasmón superficial.

153. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, 139, o 151, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de velocidad de disociación (Koff) a dicho uno o más objetivos seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; máximo aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y máximo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, medida mediante resonancia de plasmón superficial.

154. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, 139, o 151, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) a dicho uno o más objetivos seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8} M; máximo aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y máximo 10^{-13} M.

155. Un conjugado de proteína de unión que comprende una proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 134, 136, 139, o 151, dicho conjugado de proteína de unión comprende además un agente seleccionado del grupo que consiste de; una molécula de inmunoadhesión, un agente de obtención de imágenes, un agente terapéutico, y un agente citotóxico.

156. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 155, en donde dicho agente es un agente de obtención de imágenes seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminescente, un marcador bioluminescente, un marcador magnético y biotina.

157. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 156, en donde dicho agente de obtención de imágenes es un radiomarcador seleccionado del grupo que consiste de: ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, y ^{153}Sm.

158. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 156, en donde dicho agente es un agente terapéutico o citotóxico seleccionado del grupo que consiste de: un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.

159. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 134, 136, 139, o 151, en donde dicha proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

160. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 159, en donde dicho cristal es un cristal de liberación controlada, farmacéutico, libre de vehículo.

161. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 159, en donde dicha proteína de unión tiene una vida media in vivo mayor que la contraparte soluble de dicha proteína de unión.

162. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 159, en donde dicha proteína de unión retiene la actividad biológica.

163. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de amino ácido de proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 134, 136, 139, o 151.

164. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 163.

165. El vector de acuerdo con la reivindicación 164, en donde dicho vector es seleccionado del grupo que consiste de de pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO, y pBJ.

166. Una célula hospedera que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 164.

167. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 166, en donde dicha célula hospedera es una célula procariótica.

168. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 167, en donde dicha célula hospedera es *E. coli*.

169. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 166, en donde dicha célula hospedera es una célula eucariótica.

170. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 166, en donde dicha célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de célula de protisto, célula animal, célula de planta, y célula fúngica.

171. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 169, en donde dicha célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de una célula mamífera, una célula aviar y una célula de insecto.

172. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 171, en donde dicha célula hospedera es una célula CHO.

173. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 171, en donde dicha célula hospedera es COS.

174. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 166, en donde dicha célula hospedera es una célula de levadura.

175. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 174, en donde dicha célula de levadura es *Saccharomyces cerevisiae*.

176. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 171, en donde dicha célula hospedera es una célula de insecto Sf9.

177. Un método para producir una proteína de unión, que comprende cultivar una célula hospedera descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 166-176 en medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión.

178. El método de acuerdo con la reivindicación 177, en donde 50%-75% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

179. El método de acuerdo con la reivindicación 177, en donde 75%-90% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

180. El método de acuerdo con la reivindicación 177, en donde 90%-95% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

181. Una proteína producida de acuerdo con el método de la reivindicación 177.

182. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 134-162 y 181, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

183. La composición farmacéutica de la reivindicación 182 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

184. La composición farmacéutica de la reivindicación 183, en donde dicho agente terapéutico adicional es seleccionado del grupo que consiste de: agente terapéutico, agente de representación gráfica, agente citotóxico, inhibidores de angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de moléculas de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; marcador o reportero detectable; un antagonista de TNF; un antireumático; un relajante muscular, un narcótico, un fármaco anti-inflamatorio no esteroidal (AINE), un analgésico, un anestésico, un sendante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antisoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antisicótico, un estimulante, una medicación para asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, y un antagonista de citoquina.

185. Un método para tratar un sujeto para una enfermedad o un trastorno mediante la administración al sujeto de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 134-162 y 181 de forma que selogra el tratamiento.

186. El método de la reivindicación 185, en donde dicho trastorno es seleccionado del grupo que comprende artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis soriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus insulino dependiente, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, soriasis, dermatitis escleroderma, enfermedad de injerto versus hospedero, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad immune aguda o crónica asociada con transplante de órgano, sarcoidosis, aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome

nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, uveítis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasíticas, síndrome de inmunodeficiencia adqurido, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignancias, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad de Addison, deficiencia poliglandular esporádica tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de distrés respiratorio del adulto (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía soriática, artropatía colítica ulcerativa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonela, espondiloartopatía, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad ampollar autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad de IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis mialgica/Enfermedad del Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de célula gigante, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida, Enfermedades Relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis B, Hepatitis C, inmunodeficiencia variada común (hipogamaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla ovaria, falla ovaria prematura, enfermedad de pulmón fibrótico, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedad de tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad

pulmonar intersticial inducida por fármaco, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrante linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (autoinmune clásica o hepatitis lupoide), hepatitis autoimmune tipo-2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), hipoglicemia mediada autoimmune, resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad immune aguda asociada con transplante de órgano, enfermedad immune crónica asociada con transplante de órgano, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, soriasis tipo 1, soriasis tipo 2, ileucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritidas, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de lyme, lupus eritomatoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nudosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjörgren's, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune goitrous (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixoedema primario, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo enfermedad del hígado aguda, enfermedades crónicas del hígado, cirrosis alcohólica, lesión de hígado inducida por alcohol, colestasis, enfermedad del hígado idiosincrática, hepatitis inducida por fármaco, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos del grupo B (GBS), trastornos mentales (p.e., depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, dolor agudo y crónico (formas diferentes de dolor), y cánceres tales como pulmonar, de seno, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y cáncer rectal y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), Abetalipoprotemia, Acrocianosis, procesos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, falla renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de

demencia por SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-l-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, degeneración de célula de cuerno anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación atrial (sostenida o paroxismal), palpitación atrial, bloqueo atrioventricular, linfoma de célula B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula espinal (BMT), bloqueo de rama, linfoma de Burkitt, quemaduras, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación de bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelares, taquicardia caótica o auricular multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica con salicilato, carcinoma colorrectal, falla cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis de contacto, cor pulmonale, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis negativa de cultivo, fibrosis quística, trastornos asociados con terapia de citoquina, Demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre de dengue hemorrágico, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpo de Lewy Difuso, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos de los ganglios basales, síndrome de Down en la edad media, trastornos de movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármaco, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglottitis, infección por virus de epstein-barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfohistocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, sepsis fúngica, gangrena con gas, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de célula vellosa, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis

de hashimoto, fiebre del heno, rechazo de transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis (A), arritmias de rama His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimiento hiperquinético, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpo, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión de isquemia-reperfusión, ataque isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo de transplante de riñón, legionela, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, enfermedades metabólicas/idiopáticas, dolor de cabeza de migraña, trastorno de multi sistema mitocondrial, enfermedad de tejido conectivo mezclado, gamopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, micobacteria aviar intracelular, micobacteria tuberculosis, síndrome mielodisplástico, infarto al miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonary crónica neonatal, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma diferente de hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, terapia OKT3®, orquitis/epididimitis, procedimientos de orquitis/reversión de vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo de trasplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de malignancia, rechazo de transplante paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerotica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía de neumocistis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post bombeo, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, Parálisis

de supranúcleo Progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS angosto y regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia Senil del tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, choque, anemia de célula falciforme, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelares, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, sincope, sífilis del sistema cardiovascular, anafalaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arthritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, célula T o FAB ALL, Telangiectasia, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, trauma/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad del tipo III, hipersensibilidad del tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico vital asociado, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xeno injerto de cualquier órgano o tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, alopecia areata, anafilaxis, síndrome de anticuerpo anti-fosfolípido, anemia aplástica, arteriosclerosis, eccema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoimmune asociado con infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, pérdida de audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovaria prematura autoinmune, blefaritis, bronquiéctasis, penfigoide ampollar, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatricial, síndrome aislado clínicamente (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, conjuntivitis, trastorno siquiátrico de aparición en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida

por fármaco, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme importante, penfigoide gestational, síndrome de Guillain-Barré (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Parkinson idiopática, neumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia hemolítica inmune, miositis de cuerpo de inclusión, enfermedad inflamatoria ocular infecciosa, enfermedad desmilelinizante inflamatoria, enfermedad cardíaca inflamatoria, enfermedad renal inflamatoria, IPF/UIP, iritis, queratitis, keratojuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de célula de Langerhan, livedo reticularis, degeneración macular, poliangitis microscópica, morbus bechterev, trastornos de neurona motora, penfigoide de membrana mucosa, falla de órganos multiples, miastenia grave, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis diferente de A y B, neuritis óptica, osteolisis, cáncer de ovario, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva de arteria perifpérica (PAOD), enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD), flebitis, poliarteritis nudosa (o periarteritis nudosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA poliarticular, síndrome de deficiencia poliendocrina, polimiositis, polimialgia reumática (PMR), síndrome post bombeo, Parkinsonismo primario, cáncer de próstata y recto y malignancias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulo rojo puro, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, sapho (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, y osteítis), escleroderma, amiloidosis secundaria, choque de pulmón, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad de tejido conectivo asociada con silicona, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (receptor de factor de necrosis de tumor, reacción alérgica tipo 1, diabetes tipo II, urticaria, neumonía intersticial usual (UIP), vasculitis, conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda y curación de heridas, artropatía asociada con yersinia y salmonela.

187. El método de acuerdo con la reivindicación 186, en donde dicha administración al sujeto es mediante al menos un modo seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitalmente, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratoráxico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, y transdérmico.

188. Un método para generar una proteína de unión de DVD-Ig capaz de unirse a dos antígenos, que comprende los pasos de

a) obtener un primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a TNF-α;

b) obtener un segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a IL-17 humana;

c) construir la primera y tercera cadenas de polipéptido que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;

C es un dominio constante de cadena pesada;

X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; y

n es 0 o 1; y

d) construir la segunda y cuarta cadenas de polipéptido que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho segundo anticuerpo base o unión a antígeno del mismo;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1; y

e) expresar dichas primera, segunda, tercera, y cuarta cadenas de polipéptido;

de forma que se genera una proteína de unión de DVD-Ig capaz de unirse a TNF-α e IL-17 humana, en donde la proteína de unión es capaz de unirse a TNF-α e IL-17 humana;

en donde los dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: de SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

189. El método de la reivindicación 188, en donde dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, son seleccionados del grupo que consiste de un anticuerpo humano, un anticuerpo de CDR injertada, y un anticuerpo humanizado.

190. El método de la reivindicación 188, en donde dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, son seleccionados del grupo que consiste de un fragmento Fab, un

fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados mediante un pueden de disulfuro en una región bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un brazo sencillo de un anticuerpo, un fragmento dAb, una región determinante de complementariedad (CDR) asilada, un anticuerpo de cadena sencialla, y diacuerpos.

191. El método de la reivindicación 188, en donde dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo posee al menos una propiedad deseada exhibida por la proteína de unión de DVD-Ig.

192. El método de la reivindicación 188, en donde dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo posee al menos una propiedad deseada exhibida por la proteína de unión de DVD-Ig.

193. El método de la reivindicación 188, en donde la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de una región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante.

194. El método de la reivindicación 193, en donde la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, e IgD.

195. El método de la reivindicación 191, en donde dicha propiedad deseada es seleccionada de uno o más parámetros de anticuerpo.

196. El método de la reivindicación 192, en donde dicha propiedad deseada es seleccionada de uno o más parámetros de anticuerpo.

197. El método de la reivindicación 195, en donde dichos parámetros de anticuerpo son seleccionados del grupo que consiste de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítopo, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada en tejido, y unión a antígeno ortóloga.

198. El método de la reivindicación 196, en donde dichos parámetros de anticuerpo son seleccionados del grupo que consiste de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítopo, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada en tejido, y unión a antígeno ortóloga.

199. El método de la reivindicación 188, en donde dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una afinidad diferente que la afinidad con la cual dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une a dicho segundo antígeno.

200. El método de la reivindicación 188, en donde dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una potencia diferente a la potencia con la cual dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, se une a dicho segundo antígeno.

201. Un método para generar una proteína de unión de DVD-Ig capaz de unirse a TNF-α e IL-17 humana con propiedades deseadas, que comprende los pasos de

a) obtener un primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a TNF-α y que posee al menos una propiedad deseada exhibida por la Inmunoglobilina de Dominio Variable Dual;

b) obtener un segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a IL-17 humana y que posee al menos una propiedad deseada exhibida por la Inmunoglobilina de Dominio Variable Dual;

c) construir las cadenas de polipéptido primera y tercera que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido de dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 es una región Fc; y
n es 0 o 1;

d) construir las cadenas de polipéptido segunda y cuarta que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera obtenido de dicho segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc; y
n es 0 o 1;

e) expresar dichas primera, segunda, tercera y cuarta cadenas de polipéptido;

de forma que se genera una DVD-Ig de unión capaz de unirse a dicho TNF-α e IL-17 humana con propiedades deseadas,

en donde los dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: de SEQ ID NOs: 562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872, y 882; y

en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867, y 877.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Abbott Laboratories
Hsieh, Chung-Ming

<120> Proteinas de unión IL-17

<130> ABT-113.1 PCT(9831.WO.01)

<140> PCT/US10/26424
<141> 2010-03-05

<150> US 61/209,272
<151> 2009-03-05

<160> 933

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys
1 5 10 15

Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn
20 25 30

Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr
35 40 45

Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser
50 55 60

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

Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile
85 90 95

Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu
100 105 110

Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val
115 120 125

His His Val Ala
130

<210> 2
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln Lys Pro Glu Ser
1 5 10 15

Cys Pro Pro Val Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Asp Ile Gly Ile Ile
20 25 30

Asn Glu Asn Gln Arg Val Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser
35 40 45

Thr Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro
50 55 60

Ser Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg Asn Leu Gly Cys Ile Asn Ala
65 70 75 80

Gln Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu
85 90 95

Thr Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln
100 105 110

Leu Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Val
115 120 125

Ile His His Val Gln
130

<210> 3
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Phe 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 Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

```
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> 4
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

```
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 Ala Ala 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 Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 5
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1               5                   10                  15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50                  55                  60
```

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 6
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

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

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 7
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

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

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

<210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 13
<211> 23

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

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
20

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 15
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 16
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
1 5 10 15

<210> 18
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 20
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 21
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

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
20

<210> 22
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 26
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 26

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

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

```
Glu Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Ala Gln Val Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Thr Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Leu His Asn Pro Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Thr Arg Tyr Tyr Lys Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 27

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
            20                  25                  30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Cys
        35                  40                  45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Met Glu Thr Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 28
<211> 119
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 28

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

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

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

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Glu Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 29
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 29

```
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65                  70                  75                  80
```

```
Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Gly Ser Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 30
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 30

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

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

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

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ile Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 31
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 31

```
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

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

```
Val Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ser
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 32
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 32

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Ser Thr Trp Asp Tyr Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 33
<211> 112

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 33

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

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

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

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

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

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

Thr His Val Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110
```

<210> 34
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 34

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

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

Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Asp Gly Lys Ala Glu Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Thr Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 35

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

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

<210> 36
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 36

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

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

Glu Phe His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Thr Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 37

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

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

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Val Asn Thr Val Gln Ala
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
            100                 105
```

<210> 38
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 38

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

Ser Leu Ser Phe Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65                  70                  75                  80

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

Arg Asp Gly Tyr Tyr Ile Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 39
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Thr His Ala Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Asn
100 105 110

Arg

<210> 40
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

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

```
Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
            20                  25                  30

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

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

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

<210> 42
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

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

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

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

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 43
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

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

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

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

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

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

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

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

<210> 44
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

Asp Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Leu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Val Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Ser Met Thr Phe Asn Thr Ala Ile Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Glu Ser Glu Gly Ile Thr Ile Gly Phe Asp Asn Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 45
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

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

Thr Ala Ser Ile Pro Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Arg Tyr Ala
            20                  25                  30

Cys Trp Tyr Lys Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

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

Asn Tyr Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80

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

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105
```

<210> 46
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 47
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

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

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 48
<211> 122

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Ser Arg Leu Ser Asp Leu
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Asp Glu Gly Glu Thr Val Tyr Ala Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Ile Arg Pro Trp Leu Gly Gly Ala Tyr Tyr Phe Asp Asn Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

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

Asp Lys Val Asn Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Ala Leu Phe Ile Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 50
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VH

<400> 50

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

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 51

```
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 Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

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

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 52

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95
```

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

<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 53

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 Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

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

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 54

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

```
Ala Thr Phe Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 55
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VH

<400> 55

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

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

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

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 56
<211> 108

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 56

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 57
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 57

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

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

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

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 58

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 59
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR anticuerpo injertado VL

<400> 59

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
            20                  25                  30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 60
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VH

<400> 60

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

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
```

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VH

<400> 61

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

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 62

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 Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

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

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 63

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

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

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

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

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 64

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

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

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

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

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 65

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

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

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

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

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 66

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

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

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 67

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

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

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

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 68

```
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95
```

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

<210> 69
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VH

<400> 69

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

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

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

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VH

<400> 70

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

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

Glu Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 71

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 72
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 73
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 73

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

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

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 74
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 74

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 75
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 75

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala 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 Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VL

<400> 76

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

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

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

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala 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 Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

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


<210>  77
<211>  124
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  77

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


Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110


Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  78
<211>  111
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  78

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


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


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

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

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

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

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

<210> 79
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (identico a VH parental)

<400> 79

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80

<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#1)

<400> 80

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 81
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#2)

<400> 81

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#2)

<400> 82

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 83
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#3)

<400> 83

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#3)

<400> 84

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 85
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#4)

<400> 85

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#4)

<400> 86

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 87
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#5)

<400> 87

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

500

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#5)

<400> 88

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 89
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#6)
<400> 89

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu His
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 90
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#6)

<400> 90

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

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

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#7)

<400> 100

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#7)

<400> 101

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Soy

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

<210> 102
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#8)

<400> 102

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 103
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#8)

<400> 103

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 104
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#9)

<400> 104

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 105
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#9)

<400> 105

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Gly Gly Tyr Val Leu Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 106
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#10)

<400> 106

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#10)

<400> 107

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 108
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#11)

<400> 108

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 109
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#11)

<400> 109

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

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

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

```
Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 110
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#12)

<400> 110

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 111
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#12)

<400> 111

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 112
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#13)

<400> 112

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#13)

<400> 113

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

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

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#14)

<400> 114

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#14)

<400> 115

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 116
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#15)

<400> 116

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Asn Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#15)

<400> 117

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

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

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#16)

<400> 118

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#16)

<400> 119

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 120
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#17)

<400> 120

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 121
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#17)

<400> 121

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

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

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

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 122
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#18)

<400> 122

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#18)

<400> 123

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

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

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

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

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

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

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

<210> 124
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#19)

<400> 124

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 125
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#19)

<400> 125

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 126
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#20)

<400> 126

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 127
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#20)

<400> 127

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

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

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

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

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

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

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

<210> 128
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#21)

<400> 128

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 129
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#21)

<400> 129

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

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

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

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

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

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

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

<210> 130
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#22)

<400> 130

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 131
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#22)

<400> 131

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 132
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#23)

<400> 132

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#23)

<400> 133

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

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

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

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

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

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

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

<210> 134
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#24)

<400> 134

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 135
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#24)

<400> 135

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

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

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

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

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

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

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

<210> 136
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#25)

<400> 136

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 137
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#25)

<400> 137

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

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

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

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

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

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

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

<210> 138
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#26)

<400> 138

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

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#26)

<400> 139

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

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

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

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

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

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

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

<210> 140
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#27)

<400> 140

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#27)

<400> 141

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

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

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

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

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

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

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

<210> 142
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#28)

<400> 142

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 143
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#28)

<400> 143

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

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

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

```
Met Tyr Tyr Thr Asp Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 144
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#29)

<400> 144

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 145
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#29)

<400> 145

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

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

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

Met Tyr Tyr Ser Val Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 146
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#30)

<400> 146

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#30)

<400> 147

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

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

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

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

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

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

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

<210> 148
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#31)

<400> 148

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#31)

<400> 149

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

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

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

Met Tyr Tyr Val Gly Met Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 150
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#32)

<400> 150

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 151
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#32)

<400> 151

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

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

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

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

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

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

Ala Glu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 152
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#33)

<400> 152

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#33)

<400> 153

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

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Met Ser Asn Ile Gly Tyr His
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 154
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#34)

<400> 154

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#34)

<400> 155

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

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

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

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

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

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

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

<210> 156
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#35)

<400> 156

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 157
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#35)

<400> 157

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

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

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

Met Tyr Gly Ile Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 158
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#36)

<400> 158

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 110

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#36)

<400> 159

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

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

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

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

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

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

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

<210> 160
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#37)

<400> 160

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 161
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#37)

<400> 161

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

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

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

Met Tyr Glu Ser Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

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

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#38)

<400> 162

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#38)

<400> 163

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

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

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

Met Tyr Gly Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 164
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#39)

<400> 164

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#39)

<400> 165

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

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

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

Met Tyr Trp Ser Gly His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

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

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#40)

<400> 166

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#40)

<400> 167

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

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

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

Met Tyr Gly Val Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 168
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#41)

<400> 168

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#41)

<400> 169

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

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

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

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

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

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

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

<210> 170
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#42)

<400> 170

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 171
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#42)

<400> 171

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

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

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

Met Tyr Tyr Asn Gly His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 172
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#43)

<400> 172

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#43)

<400> 173

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

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

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

Met Tyr Tyr Gly Asp Met Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 174
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#44)

<400> 174

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

Ala Lys Val Gly Ala Leu Gly Asp Tyr Tyr Tyr Thr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#44)

<400> 175

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

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

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

Met Tyr Tyr Ser Asp Met Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 176
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#45)

<400> 176

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#45)

<400> 177

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

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

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

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

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

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

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

<210> 178
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#46)

<400> 178

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

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#46)

<400> 179

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

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

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

Met Tyr Phe Thr Asp Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 180
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#47)

<400> 180

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#47)

<400> 181

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

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

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

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

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

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

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

<210> 182
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#48)

<400> 182

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#48)

<400> 183

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

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

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

Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 184
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#49)

<400> 184

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#49)

<400> 185

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

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

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

Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

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

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#50)

<400> 186

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 187
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#50)

<400> 187

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

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

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

Met Tyr Tyr Thr Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 188
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#51)

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Pro Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#51)

<400> 189

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

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

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

Met Tyr Tyr Thr Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

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

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#52)

<400> 190

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#52)

<400> 191

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

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

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

Met Tyr Tyr Thr Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 192
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#53)

<400> 192

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#53)

<400> 193

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

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

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

Met Tyr Phe Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 194
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#54)

<400> 194

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#54)

<400> 195

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

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

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

Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 196
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#55)

<400> 196

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Met 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#55)

<400> 197

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

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

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

Met Tyr Tyr Ser Val Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 198
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#56)

<400> 198

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#56)

<400> 199

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

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

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

Met Tyr Tyr Ser Trp Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 200
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#57)

<400> 200

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

Ala Lys Leu Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 201
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#57)

<400> 201

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

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

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

Met Tyr Tyr Thr Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 202
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#58)

<400> 202

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

Ala Lys Leu Gly Ala Ser Gly Pro Tyr Tyr Tyr Thr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 203
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#58)

<400> 203

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

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

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

Met Tyr Tyr Thr Gly Met Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Gly Gly Tyr Asp Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 204
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#59)

<400> 204

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#59)

<400> 205

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

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

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

Met Tyr Trp Ser Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 206
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#60)

<400> 206

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#60)

<400> 207

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

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

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

Met Tyr Tyr Phe Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 208
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#61)

<400> 208

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 209
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#61)

<400> 209

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

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Tyr Asp Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

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

Met Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 210
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#62)

<400> 210

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 211
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#62)

<400> 211

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

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

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

Met Tyr Tyr Asn Gly His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

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

<210> 212
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#63)

<400> 212

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Arg Asp Gly Ser His Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 213
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#63)

<400> 213

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

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

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

Met Tyr Tyr Ile Gly His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 214
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#64)

<400> 214

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#64)

<400> 215

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

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

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

Met Tyr Tyr Ile Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 216
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#65)

<400> 216

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 217
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#65)

<400> 217

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

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

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

Met Tyr Tyr Asn Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 218
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#66)

<400> 218

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

Ala Lys Leu Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#66)

<400> 219

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

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

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

Met Tyr Asp Phe Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 220
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#67)

<400> 220

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221
<211> 110

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#67)

<400> 221

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

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

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

Met Tyr Asp Phe Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 222
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#68)

<400> 222

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Glu Tyr Tyr Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 223
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#68)

<400> 223

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

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

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

Met Tyr Asp Phe Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 224
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#69)

<400> 224

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 225
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#69)

<400> 225

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

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

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

Met Tyr Gly Phe Gly Val Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 226
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#70)

<400> 226

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 227
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#70)

<400> 227

SBS

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

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

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

Met Tyr Trp Phe Gly Thr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

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

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

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 228
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#71)

<400> 228

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Leu 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 229
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#71)

<400> 229

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

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

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

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

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

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

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

<210> 230
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#72)

<400> 230

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Ala Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#72)

<400> 231

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

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

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

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

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

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

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

<210> 232
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#73)

<400> 232

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 233
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#73)

<400> 233

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

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

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

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

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

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

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

<210> 234
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#74)

<400> 234

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 235
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#74)

<400> 235

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

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

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

Met Tyr Gly Ile Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 236
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#75)

<400> 236

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#75)

<400> 237

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

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

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

Met Tyr Asp Phe Gly Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 238
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#76)

<400> 238

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 239
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#76)

<400> 239

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

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

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

Met Tyr Asp Ile Gly Phe Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 240
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#77)

<400> 240

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 241
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#77)

<400> 241

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

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

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

Met Tyr Asp Phe Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 242
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#78)

<400> 242

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

595

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 243
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#78)

<400> 243

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

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

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

Met Tyr Trp Phe Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 244
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#79)

<400> 244

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

Ala Lys Val Gly Gly Ser Gly Glu Tyr Tyr Tyr Ser Pro Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 245
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#79)

<400> 245

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

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

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

Met Tyr Trp Phe Gly His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Ala Glu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 246
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#80)

<400> 246

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

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 247
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#80)

<400> 247

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

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Tyr His
20 25 30

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

Met Tyr Tyr Phe Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 248
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#81)

<400> 248

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

Ala Lys Val Gly Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 249
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#81)

<400> 249

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

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

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

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

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

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

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

<210> 250
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#82)

<400> 250

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

Ala Lys Leu Gly Ala Tyr Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

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

<210> 251
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#82)

<400> 251

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

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

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

Met Tyr Gly Met Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 252
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#83)

<400> 252

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

Ala Lys Val Gly Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 253
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#83)

<400> 253

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

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

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

Met Tyr Gly Leu Gly Met Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 254
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#84)

<400> 254

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Ala 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 255
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#84)

<400> 255

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Met Tyr Glu Ile Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Ala Asp Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 256
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#85)

<400> 256

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Ala Tyr Asp Gly Ser Arg 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 257
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#85)

<400> 257

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Asp Val Thr Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Met Trp Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 258
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#86)

<400> 258

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn Gln
            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 Ala Tyr Asp Gly Ser Lys 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 259
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#86)

<400> 259

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
            20                  25                  30

Phe Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Met Tyr Glu Tyr Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ile Trp Asp Asp Arg Leu
                85                  90                  95
```

Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 260
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#87)

<400> 260

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 261
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#87)

<400> 261

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 262
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#88)

<400> 262

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 263
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#88)

<400> 263

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Val His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 264
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#89)

<400> 264

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Arg 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Glu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 265
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#89)

<400> 265

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Ser Ile Gly Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 266
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#90)

<400> 266

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Ala Ala Asp Gly Arg Lys 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Trp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Thr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 267
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#90)

<400> 267

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Tyr Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Asp Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 268
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#91)

<400> 268

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#91)

<400> 269

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Arg Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Pro Ile Ser Cys Ser Gly Arg His Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 270
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#92)

<400> 270

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Ala Tyr Asp Gly Arg Lys 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 271
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#92)

<400> 271

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Thr Gly His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Gly Leu
85 90 95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 272
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#93)

<400> 272

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 273
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#93)

<400> 273

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Lys Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Tyr Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Met Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 274
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#94)

<400> 274

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 275
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#94)

<400> 275

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ile Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Leu Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 276
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#95)

<400> 276

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Asn Asn 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 Lys Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Tyr Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 277
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#95)

<400> 277

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Lys Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Cys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 278
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#96)

<400> 278

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Arg Asp Gly Arg Arg Lys Tyr Tyr Ser 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Gly Ala Leu Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 279
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#96)

<400> 279

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
            20                  25                  30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Met Tyr Gly Ile Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 280
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#97)

<400> 280

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Asn Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Thr 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 281
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#97)

<400> 281

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Lys Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Phe Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Ala Asn Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 282
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#98)

<400> 282

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Arg Asn Lys Tyr Tyr Glu 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Phe Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 283
<211> 110

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#98)

<400> 283

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ile Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Ala Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Phe Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 284
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#99)

<400> 284

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu His Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 285
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#99)

<400> 285

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

His Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Ala Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 286
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#100)

<400> 286

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 287
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#100)

<400> 287

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Asn Arg Ser Asn Ile Gly His His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 288
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#101)

<400> 288

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 289
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#101)

<400> 289

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ile Thr Ser Asn Ile Gly Arg His
            20                  25                  30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Met Tyr Gly Ile Cys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 290
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#102)

<400> 290

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Ala Asn Arg Tyr Tyr Ser 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 291
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#102)

<400> 291

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Trp Tyr Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 292
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#103)

<400> 292

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 293
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#103)

<400> 293

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Tyr Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Ser Asn Gly Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 294
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#104)

<400> 294

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Val 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 295
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#104)

<400> 295

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ile Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Ala Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 296
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#105)

<400> 296

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Gly Asn Gln Tyr Tyr Val 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 297
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#105)

<400> 297

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Phe Asn Gly Val Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Ala Asp Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 298
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#106)

<400> 298

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 His Asn Gln Tyr Tyr Gln 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 299
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#106)

<400> 299

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ala Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Gly Met Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Pro Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Val Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 300
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#107)

<400> 300

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 His 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 301
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#107)

<400> 301

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ile Asn Ser Asn Ile Gly Tyr His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Gly Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Val Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 302
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#108)

<400> 302

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 303
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#108)

<400> 303

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Tyr His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 304
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#109)

<400> 304

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val His Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 305
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#109)

<400> 305

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Tyr His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 306
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#110)

<400> 306

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Gly Asn 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 Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 307
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#110)

<400> 307

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Ser Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Ile
35 40 45

Ile Tyr Gly Ile Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 308
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#111)

<400> 308

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 309
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#111)

<400> 309

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Val Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 310
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#112)

<400> 310

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn 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 Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 311
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#112)

<400> 311

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Gly Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 312
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#113)

<400> 312

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Thr Asn 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 His Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Pro Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 313
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#113)

<400> 313

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
            20                  25                  30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Asp Val Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Trp Leu
                85                  90                  95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 314
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#114)

<400> 314

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 315
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#114)

<400> 315

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 316
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#115)

<400> 316

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Phe Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#115)

<400> 317

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Asn Lys Ser Asn Ile Gly Arg His
            20                  25                  30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Met Tyr Tyr Asp Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Arg Leu
                85                  90                  95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 318
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#116)

<400> 318

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Leu Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Phe Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 319
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#116)

<400> 319

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Met His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Ser Gly Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 320
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#117)

<400> 320

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 321
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#117)

<400> 321

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Tyr Phe Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 322
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#118)

<400> 322

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 323
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#118)

<400> 323

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Phe Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 324
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#119)

<400> 324

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 His Asp Gly Trp Ser 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 325
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#119)

<400> 325

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Asn Tyr Ser Asn Ile Gly Thr His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Phe Gly His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 326
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#120)

<400> 326

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 327
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#120)

<400> 327

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Tyr Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Phe Gly Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 328
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#121)

<400> 328

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Gly Asn Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 329
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#121)

<400> 329

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Trp Gly Gly Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 330
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#122)

<400> 330

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Gly Tyr 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Ser Leu Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp
100 105 110

Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 331
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#122)

<400> 331

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Lys Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Phe Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 332
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#123)

<400> 332

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Arg 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Lys Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 333
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#123)

<400> 333

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Asn Arg Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Met Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 334
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#124)

<400> 334

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 335
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#124)

<400> 335

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser His Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 336
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#125)

<400> 336

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 337
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 humano madurado por afinidad G9 (#125)

<400> 337

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
            20                  25                  30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H1 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N, D, Y or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Y,N,H,Q, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)

<400> 338

```
Xaa Xaa Gly Met His
1               5
```

<210> 339
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H2 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> A, G, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Y, N, S, H, R, F, C, M, K, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> S, R, T, G, W, H, C, Y, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> N, R, K, S, H, G, or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> K, Q, T, R, N, A, G, S, or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> A, S, V, G, T, E, P, R, Q, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> V or L

<400> 339

Val Ile Xaa Xaa Asp Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa Asp Ser Xaa Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 340
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H3 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> V or L

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> A, L, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> S, Y, L, F, W, N, or K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> D, P, N, E, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> S or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Y, P, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> L or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> V, L, Y, G, F, A, S, or E

<400> 340

Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Tyr Tyr Tyr Xaa Xaa Gly Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

<210> 341
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L1 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> R, S, T, N, H, I, Y, K, G, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)

<223> N, Q, K, H, R, Y, T, I, P, S, M, or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> R, S, N, Y, T, C, V, M, H, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> H or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Y, S, P, A, F, T, H, E, D, or C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> D, H, N, T, or Y

<400> 341

Ser Gly Xaa Xaa Ser Asn Ile Gly Xaa Xaa Xaa Val Xaa
1 5 10

<210> 342
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L2 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Y, G, D, W, F, S, E, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> D, I, F, T, S, N, G, Y, V, M, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> G, S, D, V, W, C, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Q, I, Y, E, L, H, W, M, V, T, S, N, F, or D

<400> 342

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 343
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L3 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> A or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> T, S, M, L, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> S, W, R, M, L, K, H, G, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> G, A, or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> G, A, E, D, V, or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> V or D

<400> 343

Xaa Xaa Trp Asp Asp Xaa Leu Xaa Xaa Tyr Xaa
1 5 10

<210> 344
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 G9-1

<400> 344

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 345
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-1

<400> 345

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser His Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 346
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 G9-3

<400> 346

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 347
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-3

<400> 347

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Phe Gly Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Met Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 348
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-4

<400> 348

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 349
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 G9-M3

<400> 349

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 350
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-M2

<400> 350

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Tyr His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 351
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 G9-2

<400> 351

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 352
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-2

<400> 352

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 353
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 G9-5

<400> 353

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Ala Tyr Asp Gly Ser Arg Gln Tyr Tyr Ser 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 354
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-5

<400> 354

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Met Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 355
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 G9-6

<400> 355

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asp 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 356
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-6

<400> 356

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Asn His
20 25 30

Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Val Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Ala Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 357
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 G9-M1

<400> 357

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Gly Tyr 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Ser Leu Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp
100 105 110

Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 358
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 G9-M1

<400> 358

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Lys Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Phe Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 359
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 359

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 360
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 360

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 361
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 361

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 362
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 362

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Val Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 363
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 363

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 364
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 364

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 365
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 365

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 366
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 366

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Ile Phe Phe Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asn Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 367
<211> 126

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 367

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 368
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 368

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 369
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 369

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 370
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 370

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Lys Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 371
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 371

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Lys Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 372
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 372

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Arg Phe Arg Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr Asp Tyr
100 105 110

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 373
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 373

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Arg Phe Arg Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 374
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 375
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 375

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 376
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 376

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr Asp Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 377
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 377

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 378
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 378

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Leu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Leu Phe Phe Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 379
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 379

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Leu Phe Phe Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 380
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 380

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Leu Phe Phe Gly Ile Ser Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 381
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 381

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 382
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 382

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Met Glu Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 383
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 383

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 384
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 384

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro His Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 385
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 385

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 386
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 386

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 387
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 387

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ile Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 388
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 388

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ile Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 389
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 389

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 390

<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 390

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Val Thr Thr Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 391
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 391

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

```
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Val Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Pro His Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 392
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 392

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Met Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
            100                 105                 110
```

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 393
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 394
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Val Glu Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 395
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Ser Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 396
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Pro Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ile Arg Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 397
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad

<400> 397

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Val Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 398
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 398

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Leu Phe Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 399
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 399

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Met Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 400
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 400

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Met Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 401
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 401

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 402
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 402

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Ala Thr Asn Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 403
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 403

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 404
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 404

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 405
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 405

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Val Phe Phe Gly His Val Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 406
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 406

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Tyr Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Cys Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 407
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 407

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Leu Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Cys Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 408
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 408

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Cys Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 409
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 409

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Val Thr Asn Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 410
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 410

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Pro Thr Leu Asp
100 105 110

Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 411
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 411

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Pro Thr Gln Asp
100 105 110

Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 412
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 412

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Ala Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asn Thr Asn Asp
100 105 110

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 413

<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 413

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Thr Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asn Thr Asn Asp
100 105 110

Tyr Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 414
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 414

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

```
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ser Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr Asp Asp
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 415
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 415

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ser Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr Asp Asp
            100                 105                 110
```

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 416
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 416

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr Asp Asp
100 105 110

Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 417
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 417

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Pro Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 418
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 418

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Thr Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Pro Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 419
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 419

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Pro Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 420
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 420

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Pro Thr Leu Asp
100 105 110

Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 421
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 421

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Ala Thr Asn Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 422
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 422

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr Asp Asn
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 423
<211> 126
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 423

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr Asp His
100 105 110

Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 424
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 424

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Ala Thr Asp Tyr
100 105 110

Phe Asp Asp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 425
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 425

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Ala Thr Asp His
100 105 110

Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 426
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 426

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr Asp His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 427
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 427

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 428
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 428

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr Asp His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 429
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 429

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Pro Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Phe Phe Phe Gly Ala Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 430
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 430

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 431
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 431

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
            20                  25                  30

Cys Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 432
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 432

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Ser Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 433
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 433

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 434
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 434

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 435
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 435

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Leu Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 436

<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 436

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Met Phe Ala Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 437
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 437

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

```
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 438
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 438

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ile Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
            100                 105                 110
```

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 439
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 439

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 440
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 440

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Val Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 441
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 441

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Thr Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Leu Gly Thr Val Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 442
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 442

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Leu Leu Gly Ile Ser Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 443
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 443

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Ile Leu Gly Thr Ser Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 444
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 444

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 445
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 445

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Trp Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Glu Ser Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 446
<211> 126
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 446

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Leu Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 447
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 447

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 448
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 448

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Val Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 449
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 449

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 450
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 451
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 451

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 452
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 452

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Ile Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 453
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 453

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 454
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 454

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Tyr Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 455
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 455

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 456
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 456

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Val Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 457
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 457

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Asp Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Ile Val Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 458
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 458

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Asp Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Phe Gly Ala Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 459

<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 459

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe His Ser Tyr
20 25 30

Asp Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Ser Phe Phe Gly Thr Glu Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 460
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 460

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Val Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 461
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 461

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Thr Ala Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 462
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 462

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Glu Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 463
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 463

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Met Ser Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 464
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 464

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Thr Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 465
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 465

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Phe Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 466
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 466

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 467
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 467

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Thr Phe Leu Gly Thr Val Val Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 468
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 468

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Val Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Leu Gly Thr Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 469
<211> 126
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 469

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Asp Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 470
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 470

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Leu Gly Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 471
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 471

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Asp Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 472
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 472

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 473
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 473

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Asp Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 474
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 474

Glu Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 475

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 475

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile 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 Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Trp Leu Pro Asn
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 476

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Gly 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 Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 477
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 477

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Gly 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 Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 478
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 478

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Leu Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Asn Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Met Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 479
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 479

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 480

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 481
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 481

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 482
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 482

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 483
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 483

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 484
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 484

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 485
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 485

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 486
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 486

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Ala Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Gly Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 487
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 487

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Gly Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 488
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 488

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 489
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 489

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Ile Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 490

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Iie Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 491
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 491

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ala Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Asn Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Ile Leu Pro Gln
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 492
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 492

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Phe Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 493
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 493

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Pro Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Ile Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 494

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 494

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Arg Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 495
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 495

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Trp Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 496
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 496

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Leu Pro His Ser
85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 497
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 497

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Tyr Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Glu Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 498
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 498

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Cys Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gly Ile Lys
100 105

<210> 499
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 499

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Gly Phe Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Glu Glu Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 500
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 500

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ala Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Arg Leu Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 501
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 501

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Phe Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 502
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 502

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 503
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 503

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Ser Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 504
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 504

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Met Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asn Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 505
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 505

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Gly
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Trp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 506
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 506

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asn Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 507
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 507

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Ser Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Phe Asn Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 508
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 508

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Asn Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Ala Tyr Leu Pro Gln
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Ile Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 509
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 509

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Gly Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 510
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 510

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 511
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 511

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Thr Leu Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 512
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 512

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Gly Phe Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 513

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 513

Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Phe Cys Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 514
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 514

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Ser Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 515
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 515

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Ser Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Tyr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 516
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 516

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Glu Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Trp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 517
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 517

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Gly Ala Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ala 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 Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Gly Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 518
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 518

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asn Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 519
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 519

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Glu Thr Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Tyr Gly Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 520
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 520

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Met Gly Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 521
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 521

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Tyr Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Phe Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 522
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 522

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Thr Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Cys Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Glu Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 523
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 523

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 524
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 524

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Asn Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 525
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 525

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ile Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 526
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 526

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Trp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 527
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 527

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ala Phe Leu Pro Tyr
85 90 95

Ile Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 528
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 528

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ile Ser Leu Pro Gln
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 529
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 529

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ala Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 530
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 530

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ala Tyr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 531
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 531

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ala Val Leu Pro Asp
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 532

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 532

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Ala Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Ser Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 533
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 533

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Phe Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 534
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 534

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ala Phe Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 535
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 535

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Ser Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe
85 90 95

Asn Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 536
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 536

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Tyr Met Leu Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 537
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 537

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Glu Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Ser Ser Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Phe Ser Leu Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 538
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 538

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Ala Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ile Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 539
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL de anticuerpo IL-17 totalmente humano madurado por afinidad IL-17-TN-K7-B6

<400> 539

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ala Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 540
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H1 secuencia consenso del anticuerpo IL-17-TN-K7-B6

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> S, G, T, V, or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> G, D, V, S, A, C, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> I, F, T, Y, M, or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> S, G, C, N, V, or H

<400> 540

Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 541
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H2 secuencia consenso del anticuerpo IL-17-TN-K7-B6

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> I or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> P, H, N, T, L, I, V, S, or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> F, I, M, V, S, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> F or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> G, M, L, E, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> T, I, S, W, A, F, L, M, V, or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> A, T, V, S, E, D, P, I, G, or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> D, N, Y, S, T, V, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> G or D

<400> 541

Gly Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Xaa

<210> 542
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H3 secuencia consenso del anticuerpo IL-17-TN-K7-B6

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> E, D, or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> P, S, or T

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
<223> N, S, T, or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> E, D, or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Y or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> T, A, S, D, P, N, C, or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> H, D, Q, N, or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> D, H, Y, or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> F, L, or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Y, S, L, N, F, C, I, H, A, or D

<400> 542

Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Trp Asn Gly Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Asp
1 5 10 15

Xaa

<210> 543
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L1 secuencia consenso del anticuerpo IL-17-TN-K7-B6

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> R or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> A or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> N, D, E, A, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> G, D, or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> S, Y, A, E, F, T, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> A, E, D, S, or G

<400> 543

Xaa Xaa Ser Gln Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Leu His
1 5 10

<210> 544
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L2 secuencia consenso del anticuerpo IL-17-TN-K7-B6

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> H, Q, Y, E, N, S, or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> S, P, or C

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier amino ácido existente en la naturaleza

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> S or P

<400> 544

Tyr Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 545
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L3 secuencia consenso del anticuerpo IL-17-TN-K7-B6

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> S, T, or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> T, D, A, Y, S, F, N, I, E, or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> S, D, N, G, I, T, F, Y, W, C, E, R, V, L, or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> H, Y, Q, F, I , V, D, or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> T, S, A, I, N, or L

<400> 545

His Gln Xaa Xaa Xaa Leu Pro Xaa Xaa
1 5

<210> 546
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.1-5

<400> 546

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 547
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región Vk del anticuerpo IL-17 B6.1-5

<400> 547

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 548
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.1-15

<400> 548

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 549
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región Vk del anticuerpo IL-17 B6.1-15

<400> 549

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ala Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Arg Leu Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 550
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.1-16

<400> 550

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 551
<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región Vk del anticuerpo IL-17 B6.1-16

<400> 551

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Ile Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 552
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.1-17

<400> 552

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 553
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región Vk del anticuerpo IL-17 B6.1-17

<400> 553

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 554
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.1-18

<400> 554

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Arg Phe Arg Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Asn Phe Phe Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr Asp Tyr
100 105 110

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 555
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región Vk del anticuerpo IL-17 B6.1-18

<400> 555

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Gly Ala Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ala 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 Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Gly Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 556
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.1-46

<400> 556

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 557
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región Vk del anticuerpo IL-17 B6.1-46

<400> 557

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Tyr Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ala Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 558
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.1-44

<400> 558

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Leu Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Ser Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Cys Thr Gln Asp
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 559
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región Vk del anticuerpo IL-17 B6.1-44

<400> 559

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Asn Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Ala Tyr Leu Pro Gln
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 560
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.11

<400> 560

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 561
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6.29

<400> 561

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Tyr Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 562
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región Dual VHs del DVD-Ig, D2-GS6-B6 DVD

<400> 562

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
130 135 140

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly
145 150 155 160

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
180 185 190

Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His Phe
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 563
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 563

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 564
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Segmento enlazante de Región VH del DVD-Ig, D2-GS6-B6 DVD

<400> 564

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 565
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6

<400> 565

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 566
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-B6 DVD

<400> 566

```
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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 567
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-B6 DVD

<400> 567

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110
```

Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro
115 120 125

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser
130 135 140

Ala Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 568
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 568

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 569
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL Segmento enlazante del DVD-Ig, E7-SL-B6 DVD

<400> 569

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 570
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6

<400> 570

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 571
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-B6 DVD

<400> 571

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1               5                   10                  15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
            20                  25                  30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
        35                  40                  45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65                  70                  75                  80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 572
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región Dual VHs de el DVD-Ig, D2-SL-B6 DVD

<400> 572

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
130 135 140

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly
145 150 155 160

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
180 185 190

Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His Phe
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 573
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 573

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 574
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-SL-B6 DVD

<400> 574

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 575
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6

<400> 575

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 576
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-SL-B6 DVD

<400> 576

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 577
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS6-G9 DVD

<400> 577

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
145                 150                 155                 160

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
            180                 185                 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
        195                 200                 205

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
225                 230                 235                 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 578
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 578

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 579
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-G9 DVD

<400> 579

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 580
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VH de IL-17 G9

<400> 580

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 581
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-G9 DVD

<400> 581

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 582
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-G9 DVD

<400> 582

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
115 120 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser
130 135 140

His Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Met Tyr Gly Ile Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
180 185 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
195 200 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
210 215 220

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
225 230 235 240

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
245 250 255

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
260 265 270

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
275 280 285

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
290 295 300

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
305 310 315 320

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
325

<210> 583
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 583

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 584
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS6-G9 DVD

<400> 584

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 585
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9

<400> 585

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 586
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SG6-G9 DVD

<400> 586

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 587
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-G9 DVD

<400> 587

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
        115                 120                 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser
    130                 135                 140

His Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145                 150                 155                 160

Leu Met Tyr Gly Ile Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
                165                 170                 175

Ser Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
        195                 200                 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
    210                 215                 220
```

<210> 588
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 588

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30
```

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 589
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-G9 DVD

<400> 589

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 590
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9

<400> 590

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Gly Ile Gly Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 591
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-G9 DVD

<400> 591

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 592
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales del DVD-Ig, D2-SL-G9 DVD

<400> 592

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
        195                 200                 205

Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val
225                 230                 235                 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

B31

<210> 593
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 593

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 594
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-SL-G9 DVD

<400> 594

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 595
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VH de IL-17 G9

<400> 595

```
Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Ser Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 596
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-SL-G9 DVD

<400> 596

```
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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 597
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-G9-1

<400> 597

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
115 120 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser His Ser Asn Ile Gly Arg
130 135 140

His Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
180 185 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg
195 200 205

Leu Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 598
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 598

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 599
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS6-G9-1 DVD

<400> 599

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 600
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-1

<400> 600

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser His Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 601
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-G9-1 DVD

<400> 601

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 602
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-G9-1 DVD

<400> 602

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
115 120 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser His Ser Asn Ile Gly Arg
130 135 140

His Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
180 185 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg
195 200 205

Leu Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 603
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 603

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 604
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

BX9

<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-G9-1 DVD

<400> 604

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 605
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-1

<400> 605

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser His Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Gly Gly Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Val Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 606
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-G9-1 DVD

<400> 606

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

```
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
        35                  40                  45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65                  70                  75                  80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 607
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-G9-4 DVD

<400> 607

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
        115                 120                 125
```

```
Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Arg
    130                 135                 140

His Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145                 150                 155                 160

Leu Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
        195                 200                 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
    210                 215                 220
```

<210> 608
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 608

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 609
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS6-G9-4 DVD

<400> 609

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 610
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-4

<400> 610

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 611
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-G9-4 DVD

<400> 611

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 612
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-G9-4 DVD

<400> 612

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
115 120 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Arg
130 135 140

His Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
180 185 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
195 200 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 613
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 613

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 614
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-G9-4 DVD

<400> 614

```
Thr Val Ala Ala Pro
1               5
```

<210> 615
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de IL-17 G9-4

<400> 615

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Arg Gln Ser Asn Ile Gly Arg His
            20                  25                  30

Tyr Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Met Tyr Tyr Asp Ser Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

<210> 616
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-G9-4 DVD

<400> 616

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 617
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-G9-M2 DVD

<400> 617

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
115 120 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Tyr
130 135 140

His Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ile Tyr Gly Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
180 185 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp
195 200 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
210 215 220

<210> 618
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 618

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 619
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS6-G9-M2 DVD

<400> 619

```
Gly Gly Ser Gly Gly
1               5
```

<210> 620
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-M2

<400> 620

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Tyr His
            20                  25                  30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Gly Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80
```

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 621
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-G9-M2 DVD

<400> 621

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 622
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-G9-M2 DVD

<400> 622

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
        115                 120                 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Tyr
    130                 135                 140

His Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145                 150                 155                 160

Leu Ile Tyr Gly Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp
        195                 200                 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
    210                 215                 220
```

<210> 623
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 623

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 624
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-G9-M2 DVD

<400> 624

```
Thr Val Ala Ala Pro
1               5
```

<210> 625
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-M2

<400> 625

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly His Asn Ser Asn Ile Gly Tyr His
            20                  25                  30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
```

Ile Tyr Gly Asp Gly Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Trp Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 626
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-G9-M2 DVD

<400> 626

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 627
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS10-G9-2 DVD

<400> 627

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
    130                 135                 140

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
145                 150                 155                 160

Arg Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
            180                 185                 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        195                 200                 205

Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr
225                 230                 235                 240
```

Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 628
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 628

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 629
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS10-G9-2 DVD

<400> 629

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 630
<211> 124

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de IL-17 G9-2

<400> 630

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 631
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS10-G9-2 DVD

<400> 631

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

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> 632
<211> 229
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS10-G9-2 DVD

<400> 632

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
115 120 125

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn
130 135 140

Ser Asn Ile Gly Arg His Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly
145 150 155 160

Ala Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly
165 170 175

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
180 185 190

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
195 200 205

Thr Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys
210 215 220

Val Thr Val Leu Gly
225

<210> 633
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 633

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 634
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS10-G9-2 DVD

<400> 634

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 635
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-2

<400> 635

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 636
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS10-G9-2 DVD

<400> 636

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

```
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
        35                  40                  45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65                  70                  75                  80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 637
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs Dual del DVD-Ig, D2-GS6-G9-2 DVD

<400> 637

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125
```

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Asn Tyr Gly
145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 638
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 638

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 639
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-G9-2 DVD

<400> 639

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 640
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de IL-17 G9-2

<400> 640

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 641
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-G9-2 DVD

<400> 641

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 642
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-G9-2 DVD

<400> 642

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
        115                 120                 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg
    130                 135                 140

His Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145                 150                 155                 160

Leu Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
        195                 200                 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
    210                 215                 220
```

<210> 643
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 643

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30
```

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 644
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS6-G9-2 DVD

<400> 644

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 645
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-2

<400> 645

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 646
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-G9-2 DVD

<400> 646

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 647
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS14-G9-2 DVD

<400> 647

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145                 150                 155                 160

Gly Phe Ile Phe Arg Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn
            180                 185                 190

Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        195                 200                 205

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    210                 215                 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
                245                 250                 255

Val Ser Ser
```

<210> 648
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 648

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 649
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS14-G9-2 DVD

<400> 649

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 650
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de IL-17 G9-2

<400> 650

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 651
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS14-G9-2 DVD

<400> 651

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

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> 652
<211> 232
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS14-G9-2 DVD

<400> 652

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro
115 120 125

Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser
130 135 140

Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg
165 170 175

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser
180 185 190

Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
195 200 205

Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
225 230

<210> 653
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 653

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 654
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS14-G9-2 DVD

<400> 654

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 655
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-2

<400> 655

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 656
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS14-G9-2 DVD

<400> 656

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 657
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-SL-G9-2 DVD

<400> 657

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

```
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Asn Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
        195                 200                 205

Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val
225                 230                 235                 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 658
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 658

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 659
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-SL-G9-2 DVD

<400> 659

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 660
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de IL-17 G9-2

<400> 660

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ile Phe Arg Asn 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Ala Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 661
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-SL-G9-2 DVD

<400> 661

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 662
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-G9-2 DVD

<400> 662

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
        115                 120                 125

Gln Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg
    130                 135                 140

His Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu
145                 150                 155                 160

Leu Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
        195                 200                 205

Leu Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
    210                 215                 220
```

<210> 663
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 663

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 664
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-G9-2 DVD

<400> 664

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 665
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de IL-17 G9-2

<400> 665

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Pro Val Asp Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 666
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-G9-2 DVD

<400> 666

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 667
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs Dual del DVD-Ig, D2-GS10-B6-17 DVD

<400> 667

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
    130                 135                 140

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe
145                 150                 155                 160

Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala
            180                 185                 190

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr
        195                 200                 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser
225                 230                 235                 240

Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser
```

<210> 668
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 668

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 669
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS10-B6-17 DVD

<400> 669

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 670
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 670

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 671
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS10-B6-17 DVD

<400> 671

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 672
<211> 226
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS10-B6-17 DVD

<400> 672

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe
115 120 125

Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
130 135 140

Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln
145 150 155 160

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val
165 170 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
180 185 190

Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln
195 200 205

Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
210 215 220

Lys Arg
225

<210> 673
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 673

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 674
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS10-B6-17 DVD

<400> 674

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 675
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 675

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 676
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS10-B6-17 DVD

<400> 676

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 677
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS6-B6-17 DVD

<400> 677

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
130 135 140

```
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
                165                 170                 175

Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
            180                 185                 190

Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met
        195                 200                 205

Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe
225                 230                 235                 240

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 678
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 678

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 679
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-B6-17 DVD

<400> 679

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 680
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 680

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

```
Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125


<210>  681
<211>  330
<212>  PRT
<213>  Secuencia Artificial

<220>
<223>  Región CH del DVD-Ig, D2-SG6-B6-17 DVD

<400>  681

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 682
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-B6-17 DVD

<400> 682

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro
115 120 125

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 683
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 683

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 684
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SG6-B6-17 DVD

<400> 684

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 685
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 685

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 686
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-B6-17 DVD

<400> 686

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 687
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS14-B6-17 DVD

<400> 687

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
    130                 135                 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe
            180                 185                 190

Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
        195                 200                 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
    210                 215                 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn
225                 230                 235                 240

Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
                245                 250                 255

Val Thr Val Ser Ser
            260

<210>  688
<211>  121
```

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 688

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 689
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS14-B6-17 DVD

<400> 689

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 690
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 690

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 691
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS14-B6-17 DVD

<400> 691

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 692
<211> 229
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS14-B6-17 DVD

<400> 692

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        115                 120                 125

Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
    130                 135                 140

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
145                 150                 155                 160

Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr
                165                 170                 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            180                 185                 190
```

Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr
195 200 205

Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
210 215 220

Val Asp Ile Lys Arg
225

<210> 693
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 693

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 694
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS14-B6-17 DVD

<400> 694

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 695
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 695

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 696
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS14-B6-17 DVD

<400> 696

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

```
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65                  70                  75                  80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 697
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-SL-B6-17 DVD

<400> 697

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
    130                 135                 140
```

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly
145 150 155 160

Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
180 185 190

Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe
225 230 235 240

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 698
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 698

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 699
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, D2-SL-B6-17 DVD

<400> 699

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 700
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 700

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 701
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-SL-B6-17 DVD

<400> 701

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 702
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-B6-17 DVD

<400> 702

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro
        115                 120                 125

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
    130                 135                 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145                 150                 155                 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
                165                 170                 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
            180                 185                 190

Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro
        195                 200                 205

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
    210                 215                 220
```

<210> 703
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 703

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 704
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-B6-17 DVD

<400> 704

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 705
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 705

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 706
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-B6-17 DVD

<400> 706

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 707
<211> 260
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-LL-B6-17 DVD

<400> 707

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
    130                 135                 140

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala
            180                 185                 190

Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu
        195                 200                 205

Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
                245                 250                 255

Thr Val Ser Ser
            260
```

<210> 708
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 708

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 709
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-LL-B6-17 DVD

<400> 709

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 710
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 710

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 711
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-LL-B6-17 DVD

<400> 711

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 712
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-LL-B6-17 DVD

<400> 712

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 713
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 713

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 714
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-LL-B6-17 DVD

<400> 714

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 715
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-17

<400> 715

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 716
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-LL-B6-17 DVD

<400> 716

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 717
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS10-B6-5 DVD

<400> 717

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe
145 150 155 160

```
Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala
            180                 185                 190

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr
        195                 200                 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp
225                 230                 235                 240

Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser
```

<210> 718
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 718

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 719
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS10-B6-5 DVD

<400> 719

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 720
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-5

<400> 720

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 721
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS10-B6-5 DVD

<400> 721

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 722
<211> 226
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS10-B6-5 DVD

<400> 722

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe
        115                 120                 125

Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
    130                 135                 140

Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln
145                 150                 155                 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val
                165                 170                 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            180                 185                 190

Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln
        195                 200                 205

Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
    210                 215                 220

Lys Arg
225
```

<210> 723
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 723

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 724
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS10-B6-5 DVD

<400> 724

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1               5                   10
```

<210> 725
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-5

<400> 725

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
            20                  25                  30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80
```

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 726
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS10-B6-5 DVD

<400> 726

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 727
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS6-B6-5 DVD

<400> 727

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
    130                 135                 140

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
                165                 170                 175

Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
            180                 185                 190

Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met
        195                 200                 205

Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe
225                 230                 235                 240

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 728
<211> 121

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 728

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 729
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-B6-5 DVD

<400> 729

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 730
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-5

<400> 730

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 731
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-B6-5 DVD

<400> 731

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 732
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-B6-5 DVD

<400> 732

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro
115 120 125

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 733
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 733

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 734
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-B6-5 DVD

<400> 734

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 735
<211> 108

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-5

<400> 735

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 736
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-B6-5 DVD

<400> 736

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 737
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales del DVD-Ig, D2-SL-B6-15 DVD

<400> 737

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
130 135 140

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Gly
145 150 155 160

```
Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
            165                 170                 175

Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
        180                 185                 190

Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met
    195                 200                 205

Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210                 215                 220

Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp Phe
225                 230                 235                 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 738
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 738

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
```

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 739
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-SL-B6-15 DVD

<400> 739

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 740
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-15

<400> 740

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ala Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ala Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 741
<211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-SL-B6-15 DVD

<400> 741

```
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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 742
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS6-B6-15 DVD

<400> 742

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95
```

```
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro
        115                 120                 125

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ala
    130                 135                 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145                 150                 155                 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
                165                 170                 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
            180                 185                 190

Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Arg Leu Pro
        195                 200                 205

Tyr Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
    210                 215                 220
```

<210> 743
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 743

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 744
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-B6-15 DVD

<400> 744

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 745
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-15

<400> 745

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ala Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Arg Leu Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 746
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-B6-15 DVD

<400> 746

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 747
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales del DVD-Ig, D2-GS10-h5C5Vh1 DVD

<400> 747

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145                 150                 155                 160

Thr Asp Tyr Glu Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Met Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn
            180                 185                 190

Gln Asn Phe Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
        195                 200                 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 748
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 748

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 749
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS10-h5C5Vh1 DVD

<400> 749

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 750
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 h5C5Vh1

<400> 750

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 751
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS10-h5C5Vh1 DVD

<400> 751

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
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

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> 752
<211> 226
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS10-h5C5Vk3a

<400> 752

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
        115                 120                 125

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser
    130                 135                 140

Gln Ser Val Ser Ile Asp Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln
145                 150                 155                 160

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val
                165                 170                 175

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln
        195                 200                 205

Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
    210                 215                 220

Lys Arg
225
```

<210> 753
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 753

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 754
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS10-h5C5Vk3a DVD

<400> 754

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 755
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 H5C5 Vk3a

<400> 755

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala 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 Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 756
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS10-h5C5Vk3a DVD

<400> 756

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 757
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales del DVD-Ig, D2-GS10-6C6 DVD

<400> 757

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Ser Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu
165 170 175

Ala Trp Ile Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn
180 185 190

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Glu Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 758
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 758

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 759
<211> 10

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS10-6C6 DVD

<400> 759

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 760
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 6C6

<400> 760

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Ala Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Glu Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 761
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS10-6C6 DVD

<400> 761

```
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
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

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> 762
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS10-h10F7Vh1a DVD

<400> 762

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
    130                 135                 140

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145                 150                 155                 160

Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn
            180                 185                 190

Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
        195                 200                 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 763
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 763

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 764
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS10-h10F7Vh1a DVD

<400> 764

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 765
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 h10F7Vh1a

<400> 765

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 766
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS10-h10F7Vh1a DVD

<400> 766

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 767
<211> 225
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-GS10-h10F7Vk1a DVD

<400> 767

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Ala Thr Phe Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro
                165                 170                 175

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg
        195                 200                 205

Ser Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
    210                 215                 220

Arg
225
```

<210> 768
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 768

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 769
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-GS10-h10F7Vk1a DVD

<400> 769

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 770
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 h10F7Vk1a

<400> 770

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

```
Ala Thr Phe Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 771
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS10-h10F7Vk1a

<400> 771

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1               5                   10                  15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
            20                  25                  30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
        35                  40                  45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65                  70                  75                  80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 772
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS6-h5C5Vh1 DVD

<400> 772

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
    130                 135                 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu
145                 150                 155                 160

Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
                165                 170                 175

Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe Arg
            180                 185                 190

Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
        195                 200                 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240
```

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 773
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 773

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 774
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-h5C5Vh1 DVD

<400> 774

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 775
<211> 119

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 h5C5Vh1

<400> 775

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 776
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-h5C5Vh1 DVD

<400> 776

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

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> 777
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-h5C5Vk1a DVD

<400> 777

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile
130 135 140

Asp Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 778
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 778

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 779
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-h5C5Vk1a DVD

<400> 779

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 780
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 h5C5-Vk1a

<400> 780

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 781
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-h5C5Vk1a DVD

<400> 781

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

```
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65                  70                  75                  80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 782
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS6-h5C5Vh1b DVD

<400> 782

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
    130                 135                 140
```

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu
145 150 155 160

Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe Arg
180 185 190

Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 783
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 783

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 784
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-h5C5Vh1b DVD

<400> 784

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1               5
```

<210> 785
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 h5C5Vh1b

<400> 785

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Glu Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
    50                  55                  60

Arg Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 786
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-h5C5Vh1b DVD

<400> 786

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 787
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-h5C5Vk3a DVD

<400> 787

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile
130 135 140

Asp Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 788
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 788

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 789
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-h5C5Vk3a DVD

<400> 789

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 790
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 h5C5Vk3a

<400> 790

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala 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 Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 791
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-h5C5Vk3a DVD

<400> 791

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 792
<211> 248
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS6-10F7 DVD

<400> 792

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln
        115                 120                 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser
    130                 135                 140

Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Glu
145                 150                 155                 160

Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile Gly
                165                 170                 175

Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp
            180                 185                 190

Gly Lys Ala Glu Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
        195                 200                 205

Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 793
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 793

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 794
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-10F7 DVD

<400> 794

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1               5
```

<210> 795
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 10F7

<400> 795

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1               5                  10                  15
```

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Lys Ala Glu Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ser Phe Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 796
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-10F7 DVD

<400> 796

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 797
<211> 220
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-10F7 DVD

<400> 797

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr
130 135 140

Ile Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile
145 150 155 160

Tyr Ala Thr Phe Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala
180 185 190

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 798
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 798

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 799
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-10F7 DVD

<400> 799

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 800
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VL del anticuerpo IL-17 10F7

<400> 800

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Phe Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 801
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-10F7 DVD

<400> 801

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 802
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales del DVD-Ig, D2-GS6-5C5 DVD

<400> 802

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Leu Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu
145 150 155 160

Phe His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

```
Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe Arg
            180                 185                 190

Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
        195                 200                 205

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220

Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240

Ala Leu Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 803
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 803

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 804
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-5C5 DVD

<400> 804

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 805
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 5C5

<400> 805

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Leu Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Phe His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 806
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-5C5 DVD

<400> 806

```
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
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

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> 807
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-5C5 DVD

<400> 807

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

```
Pro Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Pro
        115                 120                 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile
    130                 135                 140

Asp Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145                 150                 155                 160

Ile Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr
                165                 170                 175

Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Val Asn Thr Val Gln
            180                 185                 190

Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
    210                 215                 220
```

<210> 808
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 808

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95
```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 809
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-5C5 DVD

<400> 809

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 810
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 5C5

<400> 810

Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Val Asn Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 811
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-5C5 DVD

<400> 811

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 812
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales del DVD-Ig, D2-GS6-1D8 DVD

<400> 812

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Glu
145 150 155 160

Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
180 185 190

Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ile
210 215 220

Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 813
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 813

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 814
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-1D8 DVD

<400> 814

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 815
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 1DH

<400> 815

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ile Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 816
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-1D8 DVD

<400> 816

```
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
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

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> 817
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-1D8 DVD

<400> 817

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala
        115                 120                 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn
    130                 135                 140

Asp Val Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145                 150                 155                 160

Ile Asn Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr
                165                 170                 175

Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln
            180                 185                 190

Ser Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Gly Ser Pro
        195                 200                 205

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys Arg
    210                 215                 220
```

<210> 818
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 818

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 819
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-1D8 DVD

<400> 819

```
Thr Val Ala Ala Pro
1               5
```

<210> 820
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 1D8

<400> 820

```
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asp
            20                  25                  30
```

Val Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Gly Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 821
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-1D8 DVD

<400> 821

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 822
<211> 246

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual del DVD-Ig, D2-GS6-6C6 DVD

<400> 822

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Glu
145 150 155 160

Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Ala Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Glu
210 215 220

Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Leu Thr Val Ser Ser
245

<210> 823
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 823

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 824
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante del DVD-Ig, D2-GS6-6C6 DVD

<400> 824

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 825
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 6C6

<400> 825

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Ala Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Glu Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 826
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH del DVD-Ig, D2-GS6-6C6 DVD

<400> 826

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

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> 827
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales del DVD-Ig, E7-SL-6C6 DVD

<400> 827

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn
130 135 140

Asp Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Asn Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr
165 170 175

Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln
180 185 190

Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Gly Ser Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 828
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 828

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 829
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante del DVD-Ig, E7-SL-6C6 DVD

<400> 829

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 830
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 6C6

<400> 830

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asp
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Gly Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 831
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-6C6 DVD

<400> 831

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 832
<211> 247
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VHs dual de DVD-Ig, D2-GS6-8B12 DVD

<400> 832

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln
        115                 120                 125

Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Val
                165                 170                 175

Val Ile Trp Ser Asp Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
            180                 185                 190

Arg Leu Ser Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys
        195                 200                 205

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
    210                 215                 220

Asp Ser Thr Trp Asp Tyr Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 833
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 833

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 834
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante de DVD-Ig, D2-GS6-8B12 DVD

<400> 834

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 835
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 8B12

<400> 835

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Thr Trp Asp Tyr Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 836
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH de DVD-Ig, D2-GS6-8B12 DVD

<400> 836

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 837
<211> 225
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales de DVD-Ig, E7-SL-8B12 DVD

<400> 837

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu
        115                 120                 125

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His
    130                 135                 140

Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
145                 150                 155                 160

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
                165                 170                 175

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln
        195                 200                 205

Ser Thr His Val Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
    210                 215                 220

Arg
225
```

<210> 838
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 838

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 839
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante de DVD-Ig, E7-SL-8B12 DVD

<400> 839

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 840
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 8B12

<400> 840

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 841
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-SL-8B12 DVD

<400> 841

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 842
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regionrd VH duales de DVD-Ig, D2-GS10-B6-11 DVD

<400> 842

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe
145 150 155 160

Leu Ser Tyr Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala
180 185 190

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr
225 230 235 240

Thr His His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser

<210> 843
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 843

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 844
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante de DVD-Ig, D2-GS10-B6-11 DVD

<400> 844

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 845
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-11

<400> 845

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 846
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH de DVD-Ig, D2-GS10-B6-11 DVD

<400> 846

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

```
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 847
<211> 226
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales de DVD-Ig, E7-GS10-B6.1 DVD

<400> 847

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe
        115                 120                 125

Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
    130                 135                 140

Gln Asn Ile Gly Ser Ala Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val
                165                 170                 175

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            180                 185                 190

Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln
        195                 200                 205

Ser Thr Ser Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
    210                 215                 220

Lys Arg
225
```

<210> 848
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 848

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 849
<211> 10

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante for DVD-Ig, E7-GS10-B6.1 DVD

<400> 849

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 850
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6.1

<400> 850

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 851
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS10-B6.1 DVD

<400> 851

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 852
<211> 260
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales de DVD-Ig, D2-LL-B6-11 DVD

<400> 852

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
    130                 135                 140

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Phe Leu Ser Tyr Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala
            180                 185                 190

Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu
        195                 200                 205

Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Thr Thr His His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
                245                 250                 255

Thr Val Ser Ser
            260
```

<210> 853
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 853

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 854
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante de DVD-Ig, D2-LL-B6-11 DVD

<400> 854

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 855
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-11

<400> 855

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 856
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH de DVD-Ig, D2-LL-B6-11 DVD

<400> 856

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 857
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales de DVD-Ig, E7-LL-B6.1 DVD

<400> 857

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        115                 120                 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
    130                 135                 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
                165                 170                 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
            180                 185                 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
        195                 200                 205

His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
    210                 215                 220

Asp Ile Lys Arg
225
```

<210> 858
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 858

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 859
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante de DVD-Ig, E7-LL-B6.1 DVD

<400> 859

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1               5                  10
```

<210> 860
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6.1

<400> 860

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
            20                  25                  30
```

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 861
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-LL-B6.1 DVD

<400> 861

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 862
<211> 252

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales de DVD-Ig, D2-SL-B6-11 DVD

<400> 862

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr Gly Phe
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly
165 170 175

Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205

Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 863
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 863

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 864
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante de DVD-Ig, D2-SL-B6-11 DVD

<400> 864

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 865
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-11

<400> 865

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Leu Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Thr Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 866
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH de DVD-Ig, D2-SL-B6-11 DVD

<400> 866

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

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> 867
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales de DVD-Ig, E7-GS6-B6.1 DVD

<400> 867

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro
115 120 125

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser
130 135 140

```
Ala Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145                 150                 155                 160

Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
                165                 170                 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
            180                 185                 190

Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro
        195                 200                 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
    210                 215                 220
```

<210> 868
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 868

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 869
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante de DVD-Ig, E7-GS6-B6.1 DVD

<400> 869

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 870
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6.1

<400> 870

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Thr Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 871
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-B6.1 DVD

<400> 871

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 872
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales de DVD-Ig, D2-SL-B6-16DVD

<400> 872

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met Pro Gly Ser Ser Leu
    130                 135                 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr Gly Ile
145                 150                 155                 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly
                165                 170                 175

Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
            180                 185                 190

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu
        195                 200                 205

Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
    210                 215                 220

Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His His Phe Asp
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 873
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 873

```
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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 874
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante de DVD-Ig, D2-SL-B6-16DVD

<400> 874

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 875
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-16

<400> 875

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 876
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH de DVD-Ig, D2-SL-B6-16DVD

<400> 876

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 877
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VL duales de DVD-Ig, E7-GS6-B6-16 DVD

<400> 877

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro
        115                 120                 125

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
    130                 135                 140

Ala Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145                 150                 155                 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
                165                 170                 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
            180                 185                 190

Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Ile Leu Pro
        195                 200                 205

His Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
    210                 215                 220
```

<210> 878
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL de anticuerpo TNF D2E7

<400> 878

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30
```

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 879
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VL enlazante de DVD-Ig, E7-GS6-B6-16 DVD

<400> 879

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 880
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VL del anticuerpo IL-17 B6-16

<400> 880

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Ile Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 881
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CL del DVD-Ig, E7-GS6-B6-16 DVD

<400> 881

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 882
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Regiones VH duales de DVD-Ig, D2-GS6-B6-16 DVD

<400> 882

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met Pro Gly Ser Ser
    130                 135                 140

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
                165                 170                 175

Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
            180                 185                 190

Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met
        195                 200                 205

Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His His Phe
225                 230                 235                 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

1044

<210> 883
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región VH de anticuerpo TNF D2E7

<400> 883

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 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 884
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> VH enlazante de DVD-Ig, D2-GS6-B6-16DVD

<400> 884

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 885
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Región VH del anticuerpo IL-17 B6-16

<400> 885

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Met Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Trp Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His His
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 886
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Región CH de DVD-Ig, D2-GS6-B6-16 DVD

<400> 886

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
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

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> 887
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 887

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 888
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 888

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 889
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 889

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 890
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 890

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 891
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 891

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 892
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 892

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 893
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 893

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 894
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 894

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 895
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> oligopéptido enlazante

<400> 895

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 896
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 896

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 897
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 897

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 898
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 898

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

<210> 899
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 899

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

Val

<210> 900
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 900

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5

<210> 901
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 901

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 902
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 902

Ser Ala Lys Thr Thr Pro
1 5

<210> 903
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 903

Arg Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 904
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 904

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
1 5

<210> 905
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 905

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 906
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 906

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 907
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 907

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala
1 5 10 15

Arg Val

<210> 908
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 908

Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 909
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 909

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 910
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 910

Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5

<210> 911
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 911

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 912
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 912

Ala Lys Thr Thr Pro Pro
1 5

<210> 913
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 913

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 914
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 914

Ala Lys Thr Thr Ala Pro
1 5

<210> 915
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 915

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 916
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 916

Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser
1 5 10 15

<210> 917
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 917

Gly Pro Ala Lys Glu Leu Thr Pro Leu Lys Glu Ala Lys Val Ser
1 5 10 15

<210> 918
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> oligopéptido enlazante

<400> 918

Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15

<210> 919
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H1 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> D o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> E o G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> I, M, V, o F

<400> 919

Xaa Tyr Xaa Xaa His
1 5

<210> 920
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H2 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> T, I, o N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> D, H, o W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> P, o no presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> E, G, o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> S, N, o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> G o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> L, A, T, o F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> H o Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> P, Q, o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> K, A, o N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)

<223> F o L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> D, K, o R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> G, D, o S

<400> 920

Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 921
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H3 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Y, F, o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Y, L, S, o G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> K, T, R, o Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Y o W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> E, D, o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> S, G, o Y

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> F, Y, or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Y, F, o M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> G, T, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> M, o no está presente

<400> 921

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr
1 5 10

<210> 922
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L1 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> S, K, o R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> A o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> S or Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> S, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> L, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)

<223> V, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> H, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> S, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> S, N, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> S, V, o G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> I, N, o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> S, N, T, o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Y o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> M, V, L, or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> C, A, H, Y, o G

<400> 922

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 923
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L2 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> D, Y, K, A, o H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> T, A, o V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> S o F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> K, N, o E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> L o R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> A, Y, o F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> S o T

<400> 923

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 924
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L3 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Q, S, o H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> R, D, S, o G

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> S, Y, o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> S, G, o H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Y, S, V, o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> P, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> W, Y, o L

<400> 924

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 925
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H1 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N, A, D, o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Y, F, o L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> G, D, o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> M o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> H, D, o S

<400> 925

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 926
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H2 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> V, M, o G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> I, T, M, o F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> S, N, T, o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Y o P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> D, N, o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> G, S, L, o E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> S o G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> N, T, o E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> K, T, o A

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Y, G, N, o V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Y o V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> D, P, o Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> S, K, o N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> V o F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> K, R, or Q

<400> 926

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Gly

<210> 927
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-H3 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> V, S, E, o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> G, S, P, o R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> A, E, N, o P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> S, D, o W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> G, E, F, o L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> D, G, o W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Y, I, N, o G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Y, T, G, o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Y o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> S, G, o Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Y, F, o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> G, T, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> L, H, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> H, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> F, o no está presente

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> V, N, o Y

<400> 927

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp
1 5 10 15

Xaa

<210> 928
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L1 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> S, R, o K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> G o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> S o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> N, K, o Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> S, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> N, o no está presente
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> I, L, N, o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> G o I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> S, N, G, o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> H, R, S, o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> S, Y, A, o D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> V, A, L, o M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> N, C, o H

<400> 928

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 929
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L2 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> G, Q, Y, o E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> I, D, o A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> G, N, S, o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Q, K, or T

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
<223> R, S, o L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> P, I, o V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> S o P

<400> 929

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 930
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> CDR-L3 secuencia consenso

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> A, Q, H, o L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> T o Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> W, S, o H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> D o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> D o S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> S, T, L, o F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> L, T, o P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> G, H, o Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> G, S, o T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Y, o no está presente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> V, o no está presente

<400> 930

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 931
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado VH

<400> 931

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile His Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Leu Thr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 932
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado Vk

<400> 932

Asn 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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 933
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> anticuerpo humanizado Vk

<400> 933

Asn 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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asp
20 25 30

```
Val Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr His Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala 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 Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMIS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-108934- -00000-0000
Fecha: 2011-08-25 17:28:24 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 1072

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐	Indicación que 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 caso formato de descuento)
	Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
41 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes.
2 ☒	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 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 grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
	Completa ☐ Incompleta ☐