



No. 12-056797- -00000-0000

Fecha: 2012-04-04 14:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 224



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: POLIPÉPTIDOS PARA UNIÓN AL "RECEPTOR PARA PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA" ASÍ COMO COMPOSICIONES Y MÉTODOS QUE IMPLICAN A LOS MISMOS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07K 16/28, A61K 38/00

71. SOLICITANTE: SANOFI

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 04 ABR. 2012



PETITOR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056797-00000-0000

icación

Fecha: 2012-04-04 14:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 224

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI**Dirección: **174, avenue de France
75013 Paris
FRANCIA**Nacionalidad o Domicilio: **París - FRANCIA**Lugar de Constitución: **FRANCIA**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**E-mail: **info@castellanosyco.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número **39'779.654** TPA **70.819**

④

INVENTOR (ES) (72)

JOCHEN HUBERSanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA**TARIK DABDOUBI**Sanofi-Aventis, Département Brevets
174, Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA**FRANCIS BLANCHE**Sanofi-Aventis, Département Brevets
174, Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA**FABIENNE SOUBRIER**Sanofi-Aventis, Département Brevets
174, Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2010/065124

Fecha

08/10/2010

Publicación Internacional No.

WO 2011/042548 A1

Fecha

14/04/2011

⑥

Título (54)

POLIPÉPTIDOS PARA UNIÓN AL "RECEPTOR PARA PRODUCTOS FINALES DE GLICO-SILACIÓN AVANZADA" ASÍ COMO COMPOSICIONES Y MÉTODOS QUE IMPLICAN A LOS MISMOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07K 16/28, A61K 38/00

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

09/10/2009**EP****05/11/2009**

(31) Número de Solicitud

09290778,1**09290845,8**

⑨

Comprobantes de pago Nos.

12-0027556, 12-0027559

Fecha

Marzo 20 de 2012

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación y Forma PCT/IB306 (Notificación de un cambio)

11 FIGURA CARACTERISTICA:

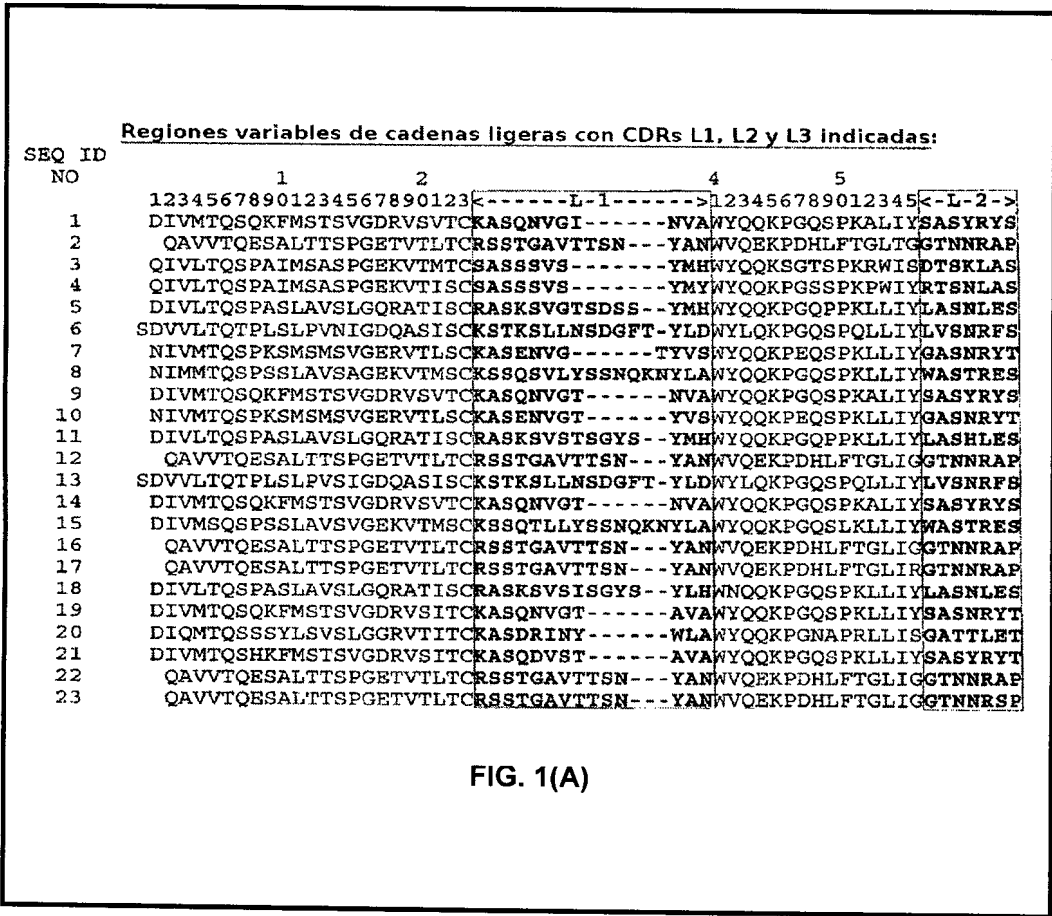


FIG. 1(A)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA: 

C.C. No. 39'779.654 de Bogotá - TPA 70.819 C.S.J.

04 JUL 2002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0027556	
				Bogotá D.C., Marzo 20 de 2012 - 15:45:09	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387642986	20/03/2012	14.930.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO		Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00		590.000.00
					\$590.000.00
			=====		
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____ _****_					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-056797- -00000-0000					
Fecha: 2012-04-04 14:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 224					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 20 de 2012 - 15:45:11					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0027559	
				Bogotá D.C., Marzo 20 de 2012 - 15:45:09	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387642986	20/03/2012	14.930.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
=====					
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsible: _____ *****					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 20 de 2012 - 15:45:11					

COLOMBIA

PODER

El (los) SANOFI

Domiciliados en 174 Avenue de France,
75013 Paris, Francia

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con ofiinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e Intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso - administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de protección de variedades vegetales
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Para la obtención de registros de derechos de autor.
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistír, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 13-09-11

en Frankfurt

por

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned SANOFI

Of 174 Avenue de France, 75013 Paris, France

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of plant variety protection
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- For the obtainment of copyright registrations
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this

In

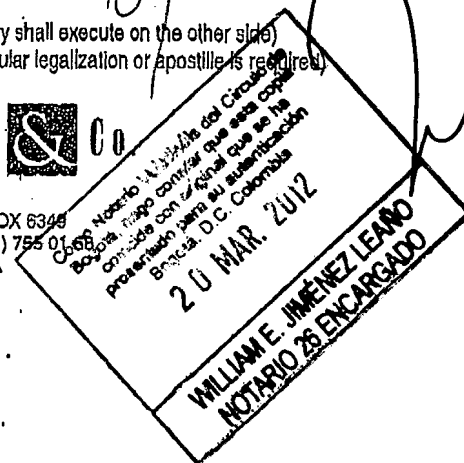
SANOFI

by

(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & Co
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6348
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 68
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com



No. 396 of the Roll of Deeds for 2011

I, the undersigned Dr. Michael Baumgartl, Notary in Frankfurt am Main (Federal Republic of Germany), hereby certify that

Mr. Dieter Breuer, date of birth: May 01, 1950, having his business address at:
Industriepark Höchst, Building K 801, 65926 Frankfurt am Main (Germany),
who is personally known to me,

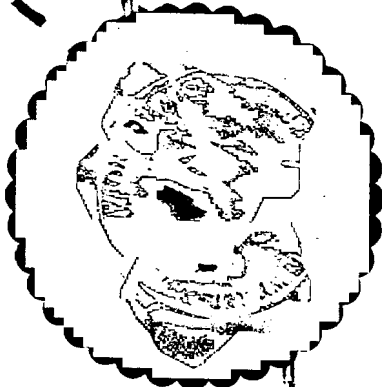
has subscribed the signature on the foregoing page of the annexed document in my presence.

To document the power of representation regarding SANOFI (formally: sanofi-aventis) a copy of an instrument dated September 18/21, 2007 granting "Subdelegation of Powers" to Mr. Dieter Breuer for sanofi-aventis is attached; I herewith certify that the attached copy of said document "Subdelegation of Powers" is a true copy of the original which has been presented to me.

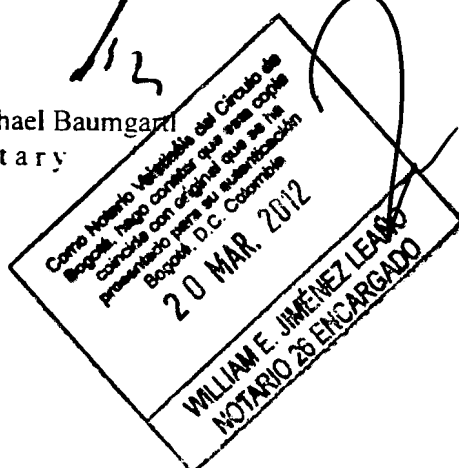
The Notary has informed the persons appearing about the provision of Section 3, Subsection 1, No. 1 of the Recording Act (Beurkundungsgesetz). The persons appearing thereupon have stated that the Notary is not prevented from recording under such provision.

The foregoing document has not been drafted by me. I am fluent in the English language. The non-English version of the text signed has not been reviewed by me, neither the conformity with the English version.

Frankfurt am Main, September 13, 2011



Michael Baumgartl
Notary



Statement of Fees

Value: EUR 38.000,00 pursuant to § 30 I KostO

Fee pursuant to §§ 141, 45 I S. 1 KostO

Fee pursuant to §§ 141, 32, 58 I KostO

Fee pursuant to §§ 55 I, 33 KostO

Flat fee for copies pursuant to §§ 141, 136 I No. 1, II KostO

Postage pursuant to § 152 II Nr. 1 a) KostO

Subtotal

VAT 19 % pursuant to § 151a KostO

Total

EUR	27,00
EUR	27,00
EUR	10,00
EUR	3,00
EUR	1,45
EUR	68,45
EUR	13,01
EUR	81,46

h
Michael Baumgartl
Notary

APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Bundesrepublik Deutschland Diese öffentliche Urkunde 2. ist unterschrieben von Michael Baumgartl 3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar 4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars	
Bestätigt	
5. in Frankfurt/Main	6. am 14.09.11
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts	
8. unter Nr. 91 Ea A 8667/2011	
9. Siegel/Stempel	10. Unterschrift
i.V. <i>[Signature]</i>	

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS FRANKFURT AM MAIN

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS FRANKFURT AM MAIN

Como Notario Votante del Circolo de Bogotá, hago constar que esta copia concuerda con original que se ha presentado para su autenticación Bogotá, D.C. Colombia

20 MAR. 2012

WILLIAM E. JIMÉNEZ LEANO
NOTARIO 26 ENCARGADO

Beglaubigte Fotokopie

SANOFI-AVENTIS

Limited Company with capital of € 2,718,869,366
Registered office : 174 avenue de France, 75013 PARIS
395 030 844 PARIS Trade and Companies Register

SUBDELEGATION OF POWERS

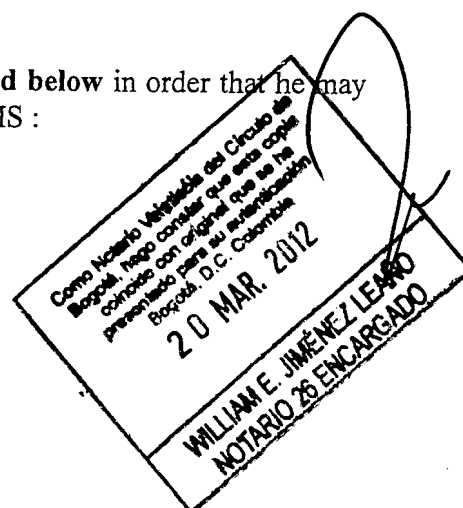
Mrs Karen LINEHAN

duly authorized

gives to Mr Dieter BREUER, among the attached powers, **those listed below** in order that he may use them in the name and on behalf of the company SANOFI-AVENTIS :

4 : b

9 : a, c, e and f



.2.

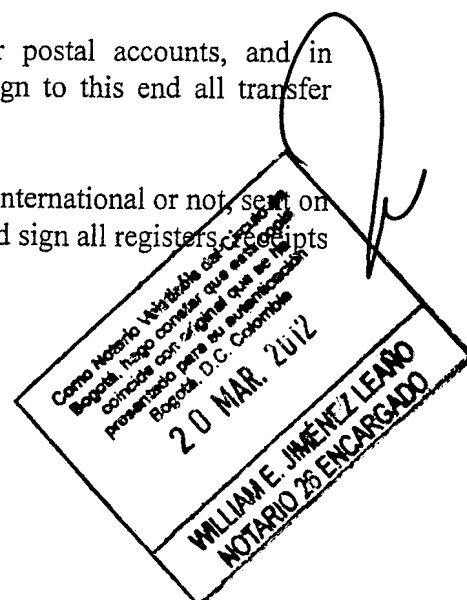
POWERS

1) in the commercial field within the field of his competences :

- a) to undertake all day-to-day commercial operations, to purchase and sell all goods, raw materials, equipment, etc., to sign all contracts,
- b) to negotiate, conclude, cancel and modify all agreements and undertaking of any kind whatever concerning the company's day-to-day business, the purpose of which is not the exclusive competence of the corporate bodies, except for the agreements expressly set out in point 4.b below.

2) in the financial field :

- a) to subscribe, take, constitute, give and accept all guarantee undertakings and all sorts of undertakings relating to day-to-day commercial operations,
- b) to represent the company in all constituent meetings, in all ordinary or extraordinary general meetings and, generally, to take part in all deliberations of associates or company shareholders, associations and economic interest groupings of which the company is a member, to participate in all votes, to take all decisions, to seek all justifications, to read all statements or reports, to discuss them, to approve or dispute all accounts, to confer all offices and notably to appoint all directors, auditors, censors, to accept and to exercise in his capacities, all offices, to participate in all board meetings, to sign all documents and minutes and, generally, to do what is required,
- c) to authorise, conclude and accept all representation mandates with all individuals and all organisations of any kind whatever, whether company, association, grouping, union or other, this listing being only indicative but not limiting, on condition that these representation mandates are compatible with both the legal and statutory provisions of the said organisations,
- d) to sign all receipts, mandates or cheques, to receive all dividends fallen due or accruing,
- e) to operate the ordinary current account and all other bank or postal accounts, and in consequence to undertake all account-to-account transfers, and sign to this end all transfer orders,
- f) to receive and pay out all postal and telegraphic mandates, whether international or not, sign on the same terms, to give to this end all discharges, and to annotate and sign all registers, receipts and documents.



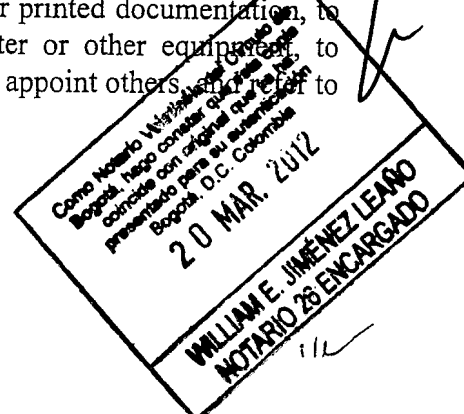
.3.

3) in the property field

- a) to make, accept, extend or renew the leases necessary for the satisfactory conduct of the company and building leases, either as lessor or as lessee, for the time and with the prices, charges and terms which they shall judge appropriate, to cancel them with or without indemnities, to give and accept all notices, to have drawn up all inventories of fixtures, to have undertaken all work and repairs, to make and accept all transfers of leases on all conditions which they shall judge of use, to stipulate all methods of payment, to contract all direct undertaking towards lessors, to determine all agreements,
- b) to manage and administer all buildings belonging totally or partially to the company. To proceed with all new constructions, repairs, reconstructions, improvements, restorations, works of enlargement or works to raise the structure of a building which be necessary or of use. To this end, to sign all estimates, deals or contracts with all entities, architects, contractors or workers, all companies or government departments, and to pay the sum of all memoranda,
- c) to seek from government departments building permits or other authorisations, to make all declarations of completion of works, to provide all relevant papers required for the satisfactory conduct of the company.
- d) To represent the company in all meeting of co-owners or lessees, to take part in all deliberations of these meetings, to participate in all votes and take all decisions, to discuss, approve or dispute all accounts.

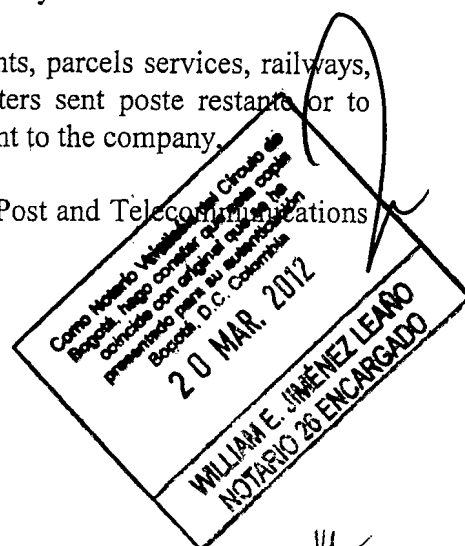
4) in the field of administration and tangible and intangible property :

- a) to proceed with the purchase and sale of business and corporate rights in France and abroad for the prices and on the terms which they shall advise,
- b) to negotiate, conclude, cancel or modify all agreements and undertakings of any kind whatever relating to (i) the purchase, (ii) transfer, (iii) licensing (as the lender or giver) of intangible property rights such as, notably, patents, trademarks, expert knowledge, copyright, designs and models,
- c) to purchase, lease or sell all movable objects, of whatever kind and, notably, all computers, accounting machines, photocopying machines, equipment, supplies and printed documentation, to conclude all information technology or telematics or remote distribution service contracts, with the methods, prices, charges and terms which they shall advise, to conclude all movable leasing contracts on the same terms, to undertake the installation, maintenance and repair of equipment, to conclude to this end all contracts, deals and treaties with all companies or government departments, to stipulate all terms, to pass all orders, to accept, have modified or refuse all estimates, to take all deliveries of equipment, supplies or printed documentation, to conclude all transport contracts for the displacement of computer or other equipment, to undertake all necessary checks, to appoint all experts, revoke them, appoint others, and to their decisions or dispute them,



.4.

- d) to negotiate and conclude all contracts with individuals and legal entities, under public law or private law, for the purpose of undertaking the study and promotion of the image of the company, of its products and services, both in France and abroad, by all graphical, written, radiophonic, cinematographic, televisual or other means, to request or accept cancellation of all contracts, deals or treaties with or without indemnities, to determine indemnities, and receive or pay them,
- e) to make and accept all bids, conclude all contracts, treaties, deals and ventures on a set-price or other basis, concerning notably work to microfilm all documents or manufacture of microfiches, design of letters, management or destruction of archives or bursar's offices; transport of goods or persons; shipment or receipt of messages, telex, management of sites (heating, guarding, personnel catering, etc.) and maintenance of technical installations and of goods, movables or immovables,
- f) to recruit temporary or occasional personnel and conclude training contracts, to cancel, with or without indemnity, previous contracts. To the above ends, to pass and sign all deeds and documents, to elect domicile and, generally, do what is required,
- g) to subscribe with all companies all insurance policies of any kind whatever: damage insurance, civil liability, operating loss, life insurance, civil liability, operating loss, life insurance, against accidents or all other risks, this listing simply being enunciative and not limiting,
- h) to these various ends, to sign all policies according to the general or special clauses and terms which the representatives shall advise, to pay all premiums or additional premiums, to make all casualty declarations, to have all experts appointed, to approve or dispute their reports, to compromise, to receive all indemnities, and to give full and complete discharge of them,
- i) to suspend, modify, transfer or cancel all policies, to replace with or without guarantee the said company in all rights, actions and recourse of the mandator against all third parties or guarantors generally whatever.
In the event of dispute, to summon the company before all courts, to obtain all legal rulings, and have them enforced.
- j) to see that all the legislative and regulatory provisions relative to environmental protection are satisfied; if applicable, to implement, under the internal operation plan (POI), the organisational methods, the intervention methods and the resources intended to protect the personnel, populations and the environment in the event of a casualty.
- k) to withdraw from all post offices, and from all haulage shipments, parcels services, railways, maritime or other government departments, all registered kletters sent poste restante or to domicile, together with all parcels, packages and other objects sent to the company.
- l) to subscribe, transfer, and terminate on the terms set out by the Post and Telecommunications administration all telephone subscriptions.



.5.

5) in the field of personnel management:

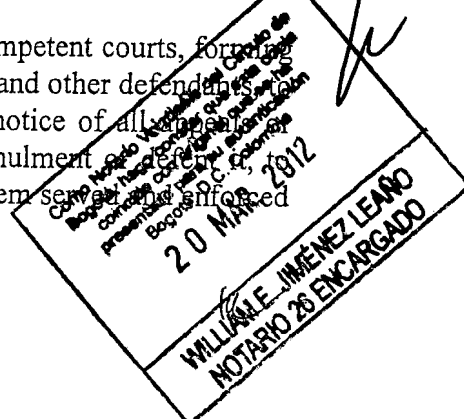
- a) to engage and make redundant company personnel, in all categories of personnel,
- b) to take full charge and liability for the company's operation, i.e. supervision of application by the personnel of the regulations concerning the company's activities, the disciplinary power required over the said personnel for the satisfactory performance of the tasks incumbent on them, and compliance with the regulations.
- c) to take all measures and decisions with a view to applying or having applied the statutory legislative or contractual provisions relative to health, safety and working conditions and, in particular, to take all useful measures to remove immediately any person exposed to a cause of serious and imminent danger, by ordering as required temporarily cessation of all or part of the work or activities in question, stoppage of the working facilities or installations concerned, or immobilisation of the site plant or vehicles involved.
- d) To represent the company in all negotiations with unions representing the personnel.

6) Concerning settlements with debtors:

- a) to sign all treaties, agreements, transactions and compromises with all debtors,
- b) to accept all guarantees and require all registrations in favour of the company to guarantee all sums which might be due in the form of principal, interest and secondary costs,
- c) to represent the company in all procedures for collective settlement of claimants in France or abroad, notably in all amicable settlement procedures, legal settlement procedures, goods liquidation, provisional suspension of proceedings, company compulsory administration or winding-up by court decision, to produce or declare the company's claim to any person authorised to receive it, and notably the claimants' representative, to supply all documentary proof, to form with the authorities and notably with the official receiver all complaints.

7) For the institution of proceedings:

- a) in case of difficulties on the part of any party, or should payment not be made by any debtor, to undertake all necessary proceedings, to make all summons to pay before execution, processes after reminders, summons and writs of summons, to appear either as plaintiff or as defendant before all legal or administrative courts, to file all complaints with constitution of plaintiff claiming damages, to bring about agreement if possible, and to intervene before any arbitration court.
- b) Should to agreement be forthcoming, to lodge an appeal before the competent courts, forwarding all petitions there, defending those instituted, to constitute all counsels and other defendants, to revoke them, to constitute others, to intervene in all cases, to give notice of all appeals, to defend in relation to all instituted appeals, to lodge an appeal for annulment or defence, to make all consignations, to obtain all judgments and decrees, to have them served and enforced by all legal means.



.6.

8) in relation to the fiscal and customs administrations:

- a) to represent the company with all fiscal or customs departments, to have all applications for relief from taxation, concellation, rebate or moderation of contributions which the company is obliged to pay in any location whatever, to sign and present to this end all memoranda, petitions or declarations, to require all expert analyses, to represent the company before all courts, to take all useful measures to preserve and defend the company's rights, to accept all decisions or appeal against them, to compromise, to sign all documents and, generally, to do what is required by the circumstances,
- b) to stand as a responsible representative of foreign companies for the Treasury and the Customs services.

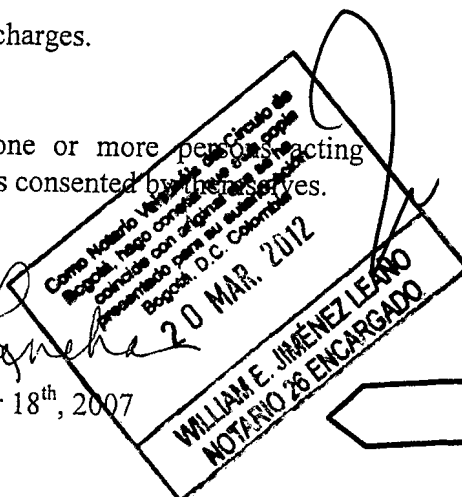
9) For formalities:

- a) to represent the company in France or outside France with all public or private organisations, all Post and Telecommunications administrations, Customs departments, registration departments, direct and indirect tax departments, prefectures, town halls, and to make to them all declarations and accomplish all operations,
- b) to present themselves at all Commercial Court's clerk's offices and all related government department for the purpose of subscribing and filing all declarations in the Trade and Companies Register, to seek all registration or cancellations, to obtain all information or relevant papers both for the company and on behalf of third parties,
- c) to seek from the National Industrial Property Institute, or any foreign agency or office, the filing and registration of all patents, trademarks, manufacturing marks, models, designs, abbreviations and logos, and to have all state of the art searches undertaken, to institute all trials for infringement of copyright or fraudulent imitation,
- d) to undertake with all ministries, courts, government departments or related departments declarations and deposits of all periodicals published by the company,
- e) to have translated or certified all documents, deeds or papers of any kind,
- f) to pay all duties or costs, and to give or receive all receipts or discharges.

Collaborators thus authorised to act separately may substitute one or more persons acting separately in respect of some of their powers, and revoke all mandates consented by them.

Dr J. P.
Forwillems, 21.09.07

Karen Sanchez
 Paris, September 18th, 2007



Fotocopia Autenticada

SANOFI-AVENTIS

Compañía Limitada con capital de € 2.718.869.366

Domicilio registrado: 174 avenue de France, 75013 PARIS

Registro Comercial y de Compañías 395 030 844 PARIS

SUBDELEGACION DE PODERES

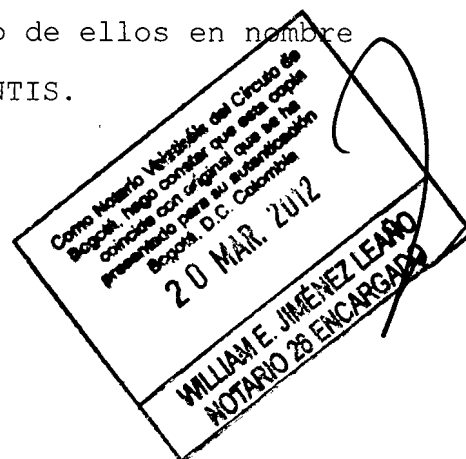
La Señora Karen LINEHAN

debidamente autorizada

otorga al Señor Dieter BREUER, entre los poderes adjuntos, los poderes listados abajo para que él haga uso de ellos en nombre y representación de la compañía SANOFI-AVENTIS.

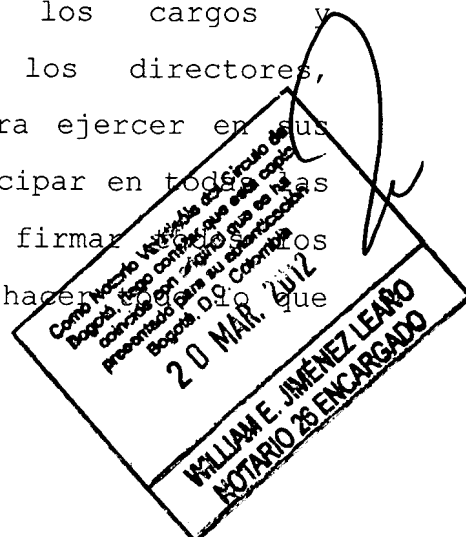
4: b

9: a, c, e y f



PODERES

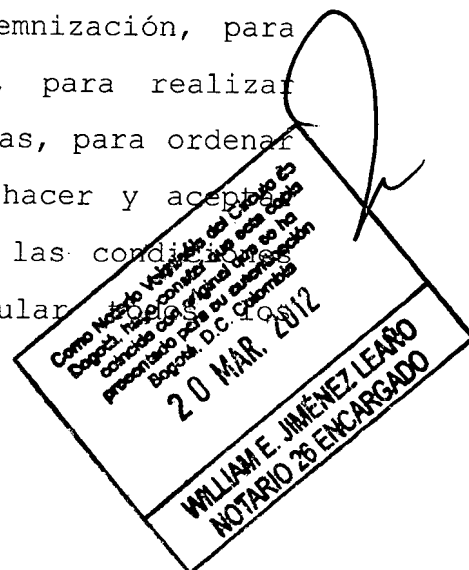
- 1) en el campo comercial dentro del campo de sus competencias:
 - a) para encargarse de todas las operaciones cotidianas, para comprar y vender todos los productos, materias primas, equipo, etc., para firmar contratos.
 - b) para negociar, celebrar, cancelar y modificar todo tipo de acuerdos y compromisos concernientes al negocio cotidianos de la compañía, el propósito de los cuales no es la competencia exclusiva de los cuerpos corporativos, exceptuando los acuerdos especificados expresamente en el punto 4.b abajo.
2. en el campo financiero:
 - a) para suscribir, aceptar, constituir, dar y aceptar todos los compromisos de garantía y todo tipo de compromisos referentes a las operaciones comerciales cotidianas de la compañía.
 - b) para representar a la compañía en todas las reuniones constitutivas, en todas las asambleas ordinarias y extraordinarias y en general para tomar parte en todas las deliberaciones de asociados o de compañías accionistas, asociaciones y grupos de interés económico de los cuáles es miembro la compañía, para participar en todas las votaciones, para tomar todas las decisiones, para buscar todas las justificaciones, para leer todos los balances o informes, para discutirlos, para aprobar o rechazar todas las cuentas, para conferir todos los cargos y particularmente para nombrar todos los directores, auditores, censores, para aceptar y para ejercer en sus capacidades todos los cargos, para participar en todas las reuniones de la junta directiva, para firmar los documentos y minutas y en general para hacer lo que se requiera.



- c) para autorizar, celebrar y aceptar todos los mandatos de representación con todos los individuos y todas las organizaciones ya sean compañías, asociaciones, grupos, uniones u otros, siendo esta lista únicamente a modo de indicación pero no limitante, con la condición de que estos mandatos de representación sean compatibles tanto con las disposiciones legales como con las estatutarias de las mencionadas organizaciones.
- d) para firmar todos los recibos, cuentas o cheques, para recibir todos los dividendos vencidos o acumulados.
- e) para operar la cuenta corriente ordinaria y todas las otras cuentas bancarias o postales y, por consiguiente, para encargarse de todas las transferencias cuenta a cuenta y para firmar con este propósito todas las órdenes de transferencia.
- f) para recibir y pagar todas las cuentas postales y telegráficas ya sean internacionales o no, para hacer todas las descargas correspondientes para este propósito, y para anotar y firmar todos los registros, recibos y documentos.

3. en el campo de la propiedad:

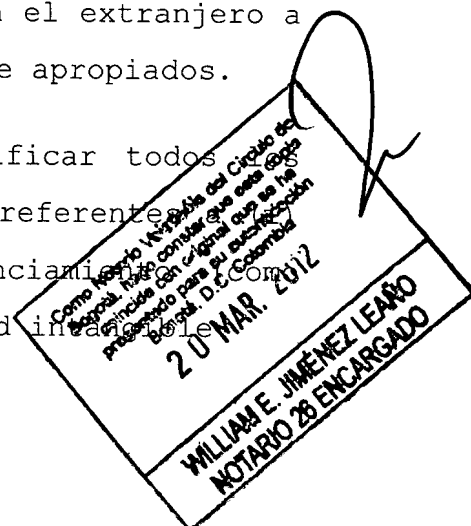
- a) para hacer, aceptar, extender o renovar los préstamos necesarios para el funcionamiento satisfactorio de la compañía y préstamos de construcción, ya sea como prestamista o como prestataria, durante el tiempo y con los intereses y términos que considere apropiados, para cancelar dichos préstamos con o sin indemnización, para dar y recibir todas las notificaciones, para realizar todos los inventarios de instalaciones fijas, para ordenar todos los trabajos y reparaciones, para hacer y aceptar todas las transferencias de préstamos en las condiciones que considere de utilidad, para estipular



métodos de pago, para acordar todos los contratos con los prestamistas, para establecer todos los acuerdos.

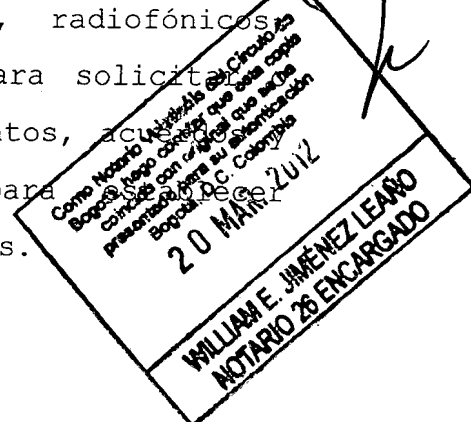
- b) para administrar todos los edificios pertenecientes total o parcialmente a la compañía. Para proceder con todas las nuevas construcciones, reparaciones, reconstrucciones, mejoramientos, restauraciones, trabajos de ampliación o trabajos para levantar la estructura de nuevas construcciones que sean necesarias o de utilidad. Para firmar con este propósito todos los cálculos, convenios o contratos con todas las entidades, arquitectos, contratistas u obreros, todas las compañías o autoridades gubernamentales, y para pagar la suma de todos los memorandos.
 - c) para buscar ante las autoridades gubernamentales los permisos u otras autorizaciones de construcción, para hacer todas las declaraciones de conclusión de obras, para suministrar todos los documentos relevantes requeridos para el funcionamiento satisfactorio de la compañía.
 - d) para representar a la compañía en todas las reuniones de co-propietarios o prestamistas, para tomar parte en todas las deliberaciones de estas reuniones, para participar en todas las votaciones y para tomar todas las decisiones, para discutir, aprobar o rechazar todas las cuentas.
4. en el campo de administración y propiedad tangible e intangible:

- a) para proceder con la compra y venta de derechos comerciales y corporativos en Francia y en el extranjero a los precios y en los términos que considere apropiados.
- b) para negociar, celebrar, cancelar o modificar todos los acuerdos y compromisos de cualquier tipo referentes a (i) compra, (ii) transferencia, (iii) licenciamiento (por el prestador o dador) de derechos de propiedad intelectual.

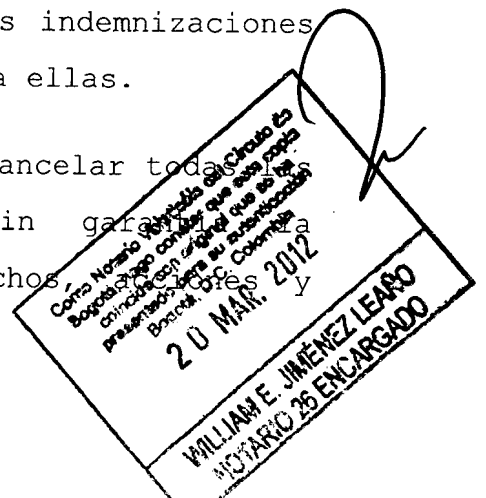


tales como, en particular, patentes, marcas de fábrica, conocimiento técnico, derechos de autor, diseños y modelos.

- c) para comprar, alquilar o vender todos los objetos muebles de cualquier tipo y, en particular, todos los computadores, máquinas de contabilidad, máquinas fotocopadoras, equipo, suministros y documentación impresa, para concluir todos los contratos de servicio de tecnología informática o telemática o distribución remota, con los métodos, precios, honorarios y términos que considere convenientes, para celebrar todos los contratos de alquiler de objetos muebles en los mismos términos, para hacerse cargo de la instalación, mantenimiento y reparación de equipos, para celebrar con este propósito todos los contratos, acuerdos y convenios con todas las compañía o autoridades gubernamentales, para estipular todos los términos, para dictar todas las órdenes, aceptar, hacer modificar o rechazar todos los cálculos, para recibir todas las entregas de equipo, suministros o documentación impresa, para celebrar todos los contratos de transporte para el desplazamiento de computadores u otros equipos, para hacerse cargo de todas las revisiones necesarias, para nombrar todos los expertos, para suspenderlos y nombrar otros, para consultar sus decisiones y para rechazarlas.
- d) para negociar y celebrar todos los contratos con individuos y entidades legales, conforme a la ley pública o privada, con el propósito de encargarse del estudio y la promoción de la imagen de la compañía, de sus productos y de sus servicios, tanto en Francia como en el extranjero, a través de medios gráficos, escritos, radiofónicos, cinematográficos, televisivos u otros, para solicitar, aceptar la cancelación de todos los contratos, convenios con o sin indemnización, para indemnizaciones y para recibirlas o pagarlas.



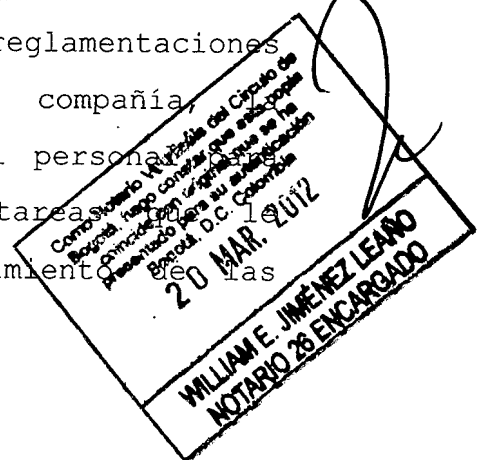
- e) para hacer y aceptar todas las ofertas, celebrar todos los contratos, convenios, acuerdos y venturas con base en un precio establecido o sobre otra base, en lo referente particularmente a microfilmear todos los documentos o elaborar microfichas, diseño de cartas, gestión o destrucción de archivos u oficios de tesorería; transporte de productos o personas; envío o recibo de mensajes, télex, manejo de sitios (calefacción, guardia, servicio de comida para el personal, etc.) y mantenimiento de las instalaciones técnicas y de productos, bienes muebles y bienes inmuebles.
- f) para reclutar personal temporal u ocasional y celebrar contratos de capacitación, para cancelar con o sin indemnización contratos previos. Para dichos propósitos, aprobar y firmar todas las actas y documentos, para elegir domicilio y en general para hacer lo que se requiera.
- g) para suscribir con todas las compañías todas las pólizas de seguros del tipo que sean: seguro por daño, responsabilidad civil, pérdidas operativas, seguro de vida, responsabilidad civil, pérdida operativa, seguro de vida, contra accidentes o todos los demás riesgos, siendo esta lista tan solo enunciativa y no limitante.
- h) para estos propósitos varios, firmar todas las pólizas de acuerdo con las cláusulas generales o especiales y los términos que los representantes aconsejen, pagar todas las primas o primas adicionales, para hacer todas las declaraciones de víctimas, para hacer nombrar todos los expertos; para aprobar o rechazar estos reportes, para hacer compromisos, para recibir todas las indemnizaciones y para dar cumplimiento total y completo a ellas.
- i) para suspender, modificar, transferir o cancelar toda política, para reemplazar con o sin garantía la mencionada compañía en todos los derechos



recursos del mandante contra todos los posibles terceros o garantes.

En caso de conflicto, para citar a la compañía ante todos los tribunales, para obtener todos los fallos legales y para hacerlos cumplir.

- j) para encargarse de que se cumplan todas las disposiciones legislativas y reglamentarias respecto a la protección ambiental; si es del caso, para implementar de conformidad con el plan de operación interna (POI), los métodos organizacionales, los métodos de intervención y los recursos dispuestos para proteger el personal, las poblaciones y el ambiente en el caso de que haya víctimas.
- k) para retirar de todas las oficinas postales y de todos los envíos de transporte, de paquetes, trenes, marítimos u otros departamentos gubernamentales, todas las cartas certificadas enviadas al correo sobrante (*poste restante*) o al domicilio, junto con todos los paquetes y otros objetos enviados a la compañía.
- l) para suscribir, transferir y terminar en los términos establecidos por la administración de correo y telecomunicaciones todas las subscripciones de teléfonos.
- 5) en el campo de administración de personal:
 - a) para enganchar y despedir personal de la compañía, en todas las categorías de personal.
 - b) para tomar total cargo y responsabilidad por el funcionamiento de la compañía, es decir supervisión de la aplicación por parte del personal de las reglamentaciones concernientes a las actividades de la compañía, autoridad disciplinaria requerida sobre el personal, el cumplimiento satisfactorio de las tareas que competen a dicho personal, y el cumplimiento de las reglamentaciones.



- c) para tomar todas las medidas y decisiones dirigidas a la aplicación de las disposiciones estatutarias, legislativas o contractuales referentes a las condiciones de salud, de seguridad y laborales y, en particular, para tomar todas las medidas útiles para retirar inmediatamente a cualquier persona expuesta a una causa de peligro serio e inminente, ordenando según se requiera la cesación temporal de toda o de parte de la labor o de las actividades en cuestión, suspensión de las instalaciones laborales afectadas o inmovilización de la planta o de los vehículos involucrados.
- d) para representar a la compañía en todas las negociaciones con los sindicatos que representan al personal.
- 6) Respecto a los acuerdos con deudores:
- a) para firmar todos los tratados, acuerdos, transacciones compromisos con todos los deudores.
- b) para aceptar todas las garantías y solicitar todos los registros a favor de la compañía para garantizar todas las sumas que podrían ser adeudadas en forma de costos principales y secundarios e intereses.
- c) para representar a la compañía en todos los procesos para arreglo colectivo de demandas en Francia o en el extranjero, en particular en todos los procesos de arreglo amistoso, procedimientos de arreglo legal, liquidación de bienes, suspensión provisional de procesos, administración obligatoria de compañías o liquidación mediante decisión judicial, para hacer o declarar la demanda de la compañía a cualquier persona autorizada para recibirla particularmente al representante del demandante, suministrar todas las pruebas documentales, para con las autoridades y particularmente con el representante oficial todas las reclamaciones.

Como Notario, he verificado que esta copia es una copia verdadera y correcta de la original que se ha presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia
20 MAR. 2012

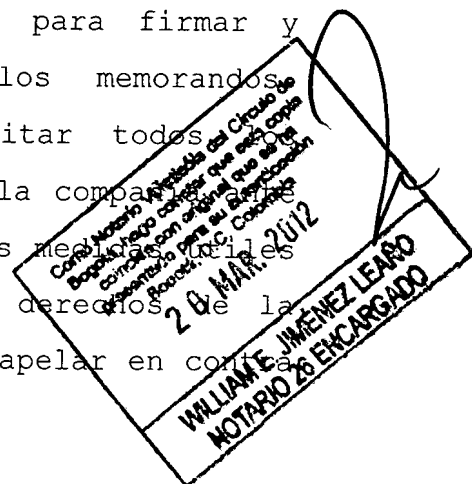
WILLIAM E. JUÁREZ LEAÑO
NOTARIO 28 ENCARGADO

7) para entablar procesos:

- a) en caso de dificultades de una de las partes o si un deudor no hiciera un pago, para entablar todos los procesos necesarios, para hacer todos los emplazamientos para el pago antes de la ejecución, procesos después de recordatorios, citaciones y mandatos judiciales de citaciones, para comparecer ya sea como demandante o como demandado ante todos los tribunales legales o administrativos, para presentar todas las demandas con constitución de demandante por daños y perjuicios, para realizar acuerdos cuando sea posible y para intervenir ante cualquier tribunal de arbitramento.
- b) para interponer apelaciones ante los tribunales competentes, para defender las peticiones allí entabladas, para elegir todos los abogados y otros defensores, para revocarlos, para elegir otros, para intervenir en todos los casos, para notificar todas las apelaciones o para defender respecto a todas las apelaciones entabladas, para interponer apelaciones de anulación o para defenderlas, para hacer todas las consignaciones, para obtener todos los fallos y sentencias, para hacerlos cumplir por todos los medios legales.

8) respecto a las administraciones fiscales y aduaneras:

- a) para representar a la compañía ante todos los departamentos fiscales o aduaneros, para presentar todas las solicitudes de alivio fiscal, cancelación, rebaja o moderación de las contribuciones que la compañía está obligada a pagar en el lugar que sea, para firmar y presentar con este propósito todos los memorandos, peticiones o declaraciones, para solicitar todos los análisis de expertos, para representar a la compañía ante todos los tribunales, para tomar todas las medidas legales con el fin de preservar y defender los derechos de la compañía, para aceptar todos los fallos o apelar en contra



de ellos, para hacer compromisos, para firmar todos los documentos y en general para hacer lo que exijan las circunstancias.

b) para actuar como representante responsable de compañías extranjeras para los servicios de hacienda y aduaneros.

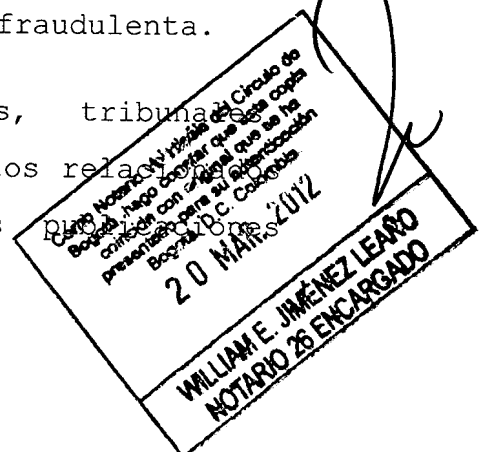
9) Para formalidades:

a) para representar a la compañía en Francia o fuera de Francia ante todas las organizaciones públicas o privadas, todas las administraciones postales y de telecomunicaciones, departamentos de aduanas, departamentos de registro, departamentos fiscales directos e indirectos, prefecturas, alcaldías, y para hacer ante ellos todas las declaraciones y llevar a cabo todas las funciones.

b) para presentarse ante todas las oficinas de secretarías de tribunales comerciales y todos los departamentos gubernamentales relacionados con el propósito de suscribir y presentar todas las declaraciones en el Registro de Comercio y de Compañías, buscar todos los registros o cancelaciones, para obtener toda la información o los documentos relevantes tanto para la compañía como en nombre de terceros.

c) para buscar ante el Instituto Nacional de Propiedad Industrial o cualquier agencia u oficina extranjera la presentación y el registro de todas las patentes, marcas de fábrica, modelos, diseños, abreviaturas y logos, y para hacer que se emprendan todas las búsquedas de el estado de la técnica, y para entablar todos los juicios por violación de derechos de autor o imitación fraudulenta.

d) para hacer en todos los ministerios, tribunales, departamentos gubernamentales o departamentos relacionados con el propósito de suscribir y presentar todas las declaraciones y depósitos de todas las patentes, marcas de fábrica, modelos, diseños, abreviaturas y logos, y para hacer que se emprendan todas las búsquedas de el estado de la técnica, y para entablar todos los juicios por violación de derechos de autor o imitación fraudulenta.



- e) para hacer traducir o certificar todos los documentos o actas de cualquier tipo.
- f) para pagar todos los impuestos o costos, y para entregar y recibir todos los recibos y pagos.

Los colaboradores así autorizados para actuar por separado pueden substituir una o varias personas que actúan por separado respecto a sus poderes y revocar todos los mandatos dados por ellos mismos.

(Firma ilegible)

21.09.07

Karen Linehan (Firma)

París, Septiembre 18, 2007

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Res. 911 de Mayo 1988 MINJUST

Como Horario Notarial del Despacho de
Bogotá, hago constar que esta copia
concorda con original que se ha
presentado para su autenticación
Bogotá, D.C. Colombia
20 MAR. 2012

WILLIAM E. JIMENEZ LEANO
NOTARIO 28 ENCARGADO

Traducción Oficial del Idioma Inglés de la certificación adjunta (No. 396 del Registro de Actas para el año 2011) al poder que la compañía SANOFI, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 París, Francia otorga a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

Registro de Actas No. 396 para el año 2011

Yo, el suscrito Dr. Michael Baumgartl, Notario en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, mediante este documento certifico que

el Señor Dieter Breuer,

fecha de nacimiento: 01 de Mayo de 1950

con domicilio comercial en: Industriepark Höchst,

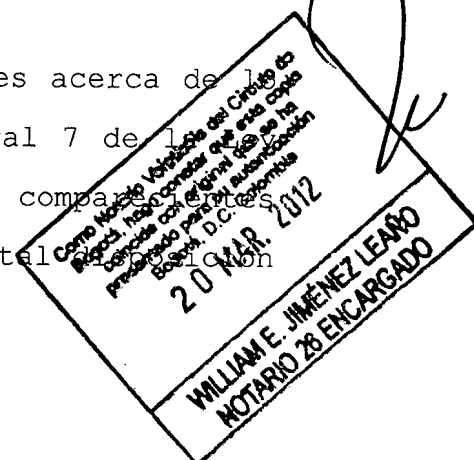
Edificio K 801, 65926 Frankfurt am Main, Alemania,

quien es conocido personalmente por el suscrito Notario,

suscribió en mi presencia la firma que aparece en el documento adjunto.

Con el fin de documentar el poder de representación con respecto a SANOFI (anteriormente llamada sanofi-aventis) se adjunta un instrumento fechado el 18/21 de Septiembre de 2007 mediante el cual se otorga "Subdelegación de Poderes" para sanofi-aventis al Señor Dieter Breuer. Mediante el presente documento certifico que la copia adjunta de dicho instrumento de "Subdelegación de Poderes" es una copia fiel y exacta del original que me fue presentado y que tuve a la vista.

El Notario informó a las personas comparecientes acerca de lo dispuesto en la Sección 3, Subsección 1, Numeral 7 de la Ley Federal Alemana de Notarización. Las personas comparecientes declararon acto seguido que de conformidad con tal declaración el Notario no tiene impedimento alguno.



El documento adjunto no fue redactado por mí. Yo domino el idioma Inglés. Yo no revise la versión no-Inglesa del texto que aparece firmada ni tampoco he constatado su concordancia con la versión Inglesa.

Frankfurt am Main, 13 de Septiembre de 2011

Dr. Michael Baumgartl

Notario en Frankfurt am Main

(Firma y Sello Oficial)

Nota de Gastos

Valor del negocio: EUR 38.000,00 art. 30 I Disp. Imp.

Impuesto según art. 141 45I Disp. Impuestos	EUR 27,00
Impuesto según art. 141, 32, 58I Disp. Imp.	EUR 27,00
Impuesto según art. 141, 55I, 33 Disp. Imp.	EUR 10,00
Impuesto art. 141, 136I No. 1, II Disp. Imp.	EUR 3,00
Impuesto según art. 152II 1a) Disp. Imp.	EUR 1,45
19% IVA según art. 151 a Disp. Imp.	EUR 13,01
Total	EUR 81,46

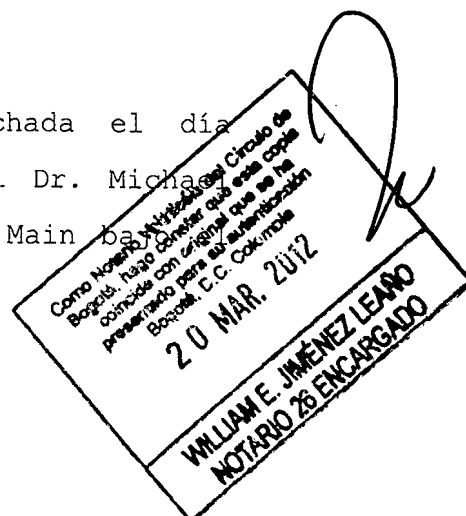
Dr. Michael Baumgartl

Notario en Frankfurt am Main

(Firma y Sello Oficial)

[Aparece Apostilla en Alemán fechada el día 14.09.11 que legaliza la firma del Dr. Michael Baumgartl Notario en Frankfurt am Main No. 91 Ea A 8667/2011]

U. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial
911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA



Traducción Oficial del Alemán de la Apostille adjunta al poder que la compañía SANOFIS domiciliada en París, Francia, otorga a Ximena Castellanos y/o Margarita Castellanos.

APOSTILLE

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

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Está firmado por: Dr. Michael Baumgartl
3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial: del Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt/Main
6. El día: 14.09.11
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No. 91 Ea A 8667/2011
9. Sello: EL PRESIDENTE TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma:
En representación:
Simon

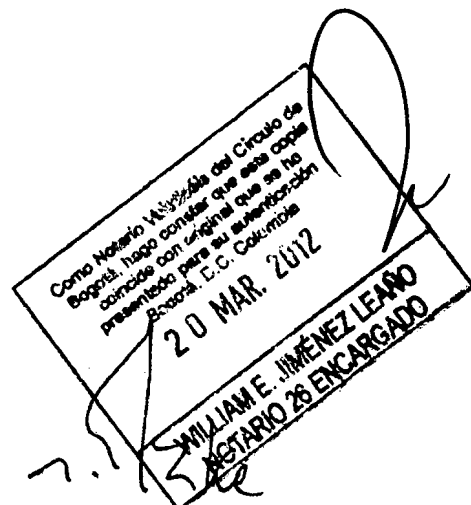
Adolf Watzke
097961

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

SECRETARÍA DE
RELACIONES EXTERIORES

20 OCT - 5 - A 11:42

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia



Greffé du Tribunal de Commerce de Paris
1 quai de la Corse 75198 Paris Cedex 04

25-10-11

KBIS

EXTRAIT DU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
au 20 septembre 2011

IDENTIFICATION

Dénomination Sociale : SANOFI
Numéro d'identification : 395 030 844 R.C.S. Paris
Numéro de gestion : 1999 B 00375
Date d'immatriculation : 18 mai 1994

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE MORALE

Forme juridique : Société anonyme
Au capital de : 2 696 097 500,00 €
Adresse du siège : 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS
Durée de la société : Jusqu'au 18 mai 2093
Date d'arrêté des comptes : le 31/12
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de Nanterre le 17 mai 1994 sous le numéro 011745
Publication : Journal La Gazette du Palais du 12-05-1994
Transfert de : Nanterre
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de Paris le 11 janvier 1999 sous le numéro 000450
Publication au Greffe du nouveau siège : Le Publicateur Légal du 24 décembre 1998
Origine de la Société : CETTE SOCIETE, DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE à compter du 18 décembre 1998

ADMINISTRATION

Président du conseil d'administration WEINBERG Serge
Né le 10 février 1951 à Boulogne-Billancourt 92100 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 ave de France 75013 Paris

Directeur général et Administrateur VIEHBACHER Christopher
Né le 26 mars 1960 à KITCHENER (CANADA)
de nationalité Allemande
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

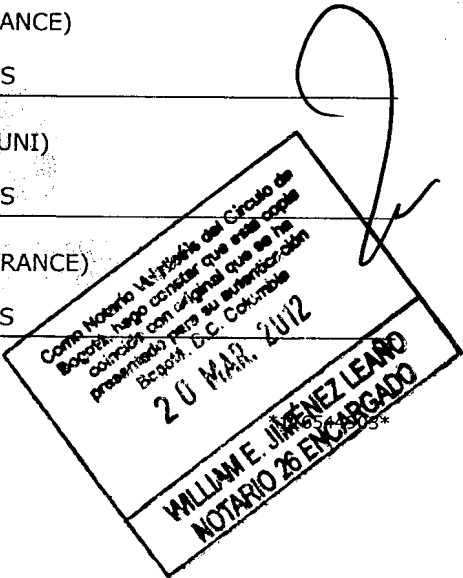
Administrateur OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
Né le 17 mars 1946 à WALLASEY (ROYAUME-UNI)
de nationalité Britannique
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur CASTAIGNE ROBERT MARIE PAUL
Né le 27 avril 1946 à ST DIZIER 52100 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur DESMAREST THIERRY
Né le 18 décembre 1945 à PARIS 75012 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur DOURO ARTHUR CHARLES VALERIAN
Né le 19 août 1945 à WINDSOR (ROYAUME-UNI)
de nationalité Britannique
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur VAN KEMMEL GERARD
Né le 8 août 1939 à ARMENTIERES 59280 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS





Administrateur

MULLIEZ CHRISTIAN
Né le 10 novembre 1960 à ROUBAIX 59100 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur

FOURTOU JEAN-RENE
Né le 20 juin 1939 à LIBOURNE 33500 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur

LANDAU GILBERT
Né le 13 juillet 1944 à ST FLOUR 15100 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur

POHLE KLAUS
Né le 3 novembre 1937 à POTSDAM (ALLEMAGNE)
de nationalité Allemande
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur

BICKER Friedrich Karl Uwe
Né le 14 juin 1945 à HALLE (ALLEMAGNE)
de nationalité Allemande
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur

ANDRE Claudie
nom d'usage **HAIGNERE**
Née le 13 mai 1957 à LE CREUSOT 71200 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Administrateur

CALLEBAUT Carole
nom d'usage **PIWNICA**
Née le 12 février 1958 à UCCLE (BELGIQUE)
de nationalité Belge
demeurant 174 av de France 75013 Paris

Administrateur

LIM Suet-Fern
nom d'usage **LEE**
Née le 16 mai 1958 à Singapour (SINGAPOUR)
de nationalité Singapourienne
demeurant 174 avenue de France 75013 Paris

Commissaire aux comptes
titulaire

ERNST & YOUNG AUDIT
FAUBOURG DE L'ARCHE 11 ALL DE L'ARCHE 92400 COURBEVOIE
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux comptes
titulaire

PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT
63 R DE VILLIERS 92200 NEUILLY SUR SEINE
672 006 483 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux comptes
suppléant

AUDITEX (Société anonyme)
tour ernst & young faubourg de l'arche 92400 Courbevoie
377 652 938 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux comptes
suppléant

NICOLAS Yves
Né le 21 mars 1955 à La Voulte-sur-Rhône 07800 (FRANCE)
de nationalité Française
demeurant 63 rue de Villiers 92200 Neuilly-sur-Seine

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE ET L'ETABLISSEMENT

Origine du fonds ou de
l'activité :

Création d'un fonds de commerce

Activité :

ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS TOUTES
ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA
DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANI
NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES

Adresse de l'établissement
principal :

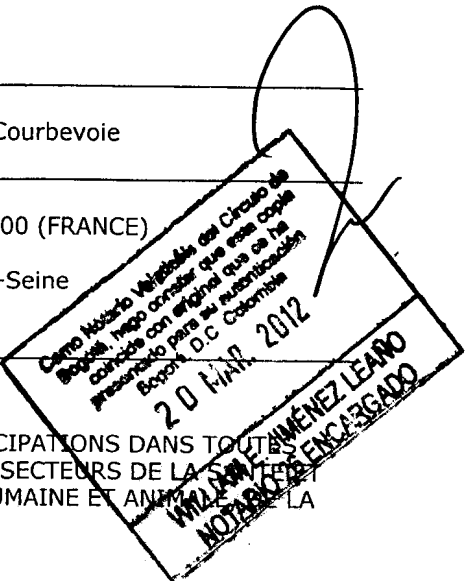
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

Début d'exploitation le :

11 mai 1994

Mode d'exploitation :

Exploitation directe



SANOFI
RCS 395 030 844 (1999B00375)



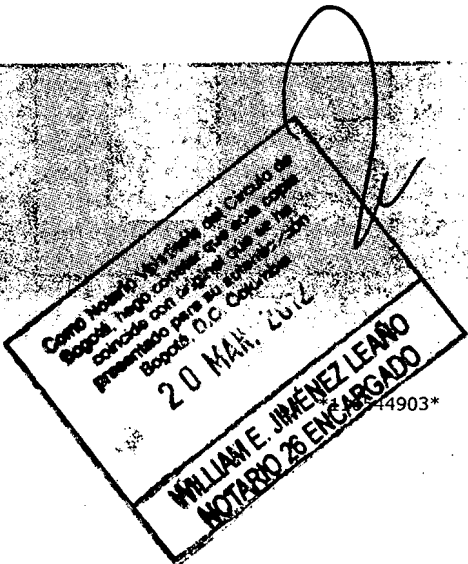
OBSERVATIONS

11 janvier 1999, N°81033	LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE
16 juin 1999, N°16154	SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS
29 juin 1999, N°18854	SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945
27 juin 2001, N°15912	SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION LABORATOIRES SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 NANTERRE RCS B 397 855 750
28 août 2002, N°17344	SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SASY 3 FORME JURIDIQUE SA SIEGE SOCIAL 9 RUE DU PDT ALLENDE 94250 GENTILLY RCS 592032874 CRETEIL
28 août 2002, N°17345	SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SANOFI CONCEPT FORME JURIDIQUE SA SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS RCS 410242556 PARIS
28 août 2002, N°17349	SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION LABORATOIRES CEDRE FORME JURIDIQUE SA SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS RCS 672044302 PARIS
21 octobre 2004, N°58710	A COMPTER DU 20 08 2004 LA SOCIETE SANOFI-SYNTHELABO CHANGE SA DENOMINATION EN SANOFI-AVENTIS
6 janvier 2005, N°80208	SOCIETE AYANT PARTICIPE A LA FUSION AVENTIS SA A DIRECTOIRE ET CONSEIL DE SURVEILLANCE 16 AVE DE L'EUROPE ESPACE EUROPEEN DE L'ENTREPRISE 67300 SCHILTIGHEIM - FUSION AVEC EFFET AU 31 12 2004
26 juillet 2006, numéro 49	SOCIETE AYANT PARTICIPE A LA FUSION RHONE COOPER SA 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS 785 650 094 RCS PARIS

FIN DE L'EXTRAIT

Délivré à Paris, le 21 septembre 2011

Le Greffier,





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. Le greffier

3. agissant en qualité de greffier

4. est revêtu du sceau/timbre de Tribunal de

Commerce de Paris

Attesté

5. à Paris le 0 JULI 2011

6. le

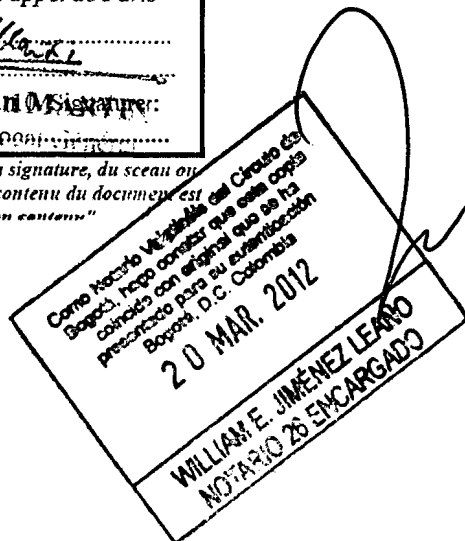
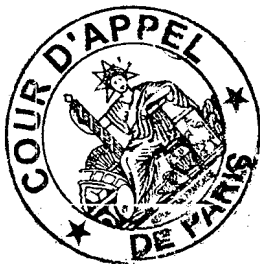
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 72718 Ullrich

9. Sceau : Jean M. Sigray

Avocat

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

Secretaría del Tribunal de Comercio de París.

EXTRACTO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

Al 20 de septiembre de 2011

IDENTIFICACIÓN

Denominación social: SANOFI
Número de identificación: 395 030 844 R.C.S. París
Número de gestión: 1999 B 00375
Fecha de inscripción: 18 de mayo de 1994

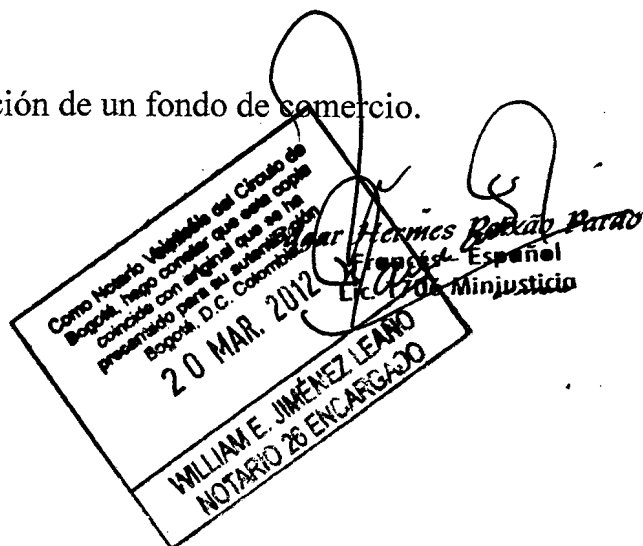
INFORMACIONES REFERENTES A LA PERSONA JURÍDICA

Naturaleza jurídica: Sociedad anónima
Capital: 2.696.097.500,00 €
Dirección de la sede: 174 Avenida de France 75013 París
Duración de la sociedad: Hasta el 18 de mayo de 2093
Fecha de corte de cuentas: 31 de diciembre

...

INFORMACIONES REFERENTES A LA ACTIVIDAD Y AL ESTABLECIMIENTO

Origen del fondo o de la actividad: Creación de un fondo de comercio.



Actividad:

Tomada de intereses y participaciones en cualesquier empresas o sociedades, principalmente de los sectores de la salud y de química fina, terapéutica humana y animal, nutrición y bioindustrias

Dirección de la sede principal:

174, Av. de France 75013 París

Inicio de la explotación:

11 de mayo de 1994

Forma de explotación:

Explotación directa

OBSERVACIONES

11 de enero de 1999 N° 81033:

La sociedad no conserva ninguna actividad en su antigua sede

16 de junio de 1999 N° 16154:

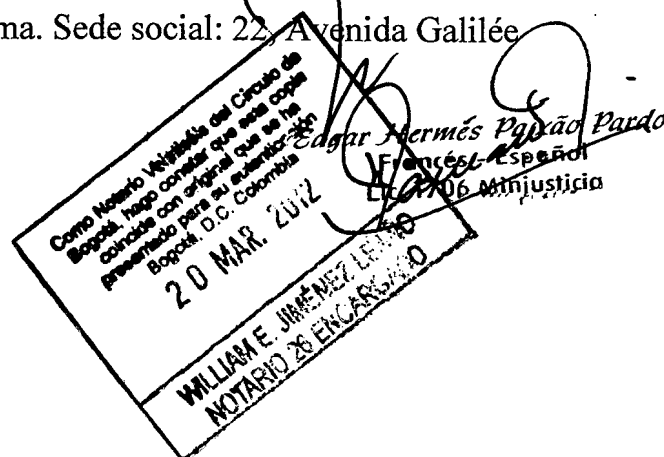
Sociedad que participó en la operación de fusión: denominación: Sanofi. Forma jurídica: sociedad anónima. Sede social: 174, Avenida de France 75013 París. R.C.S.: 732 059 332 R.C.S. París

29 de junio de 1999 N° 18854:

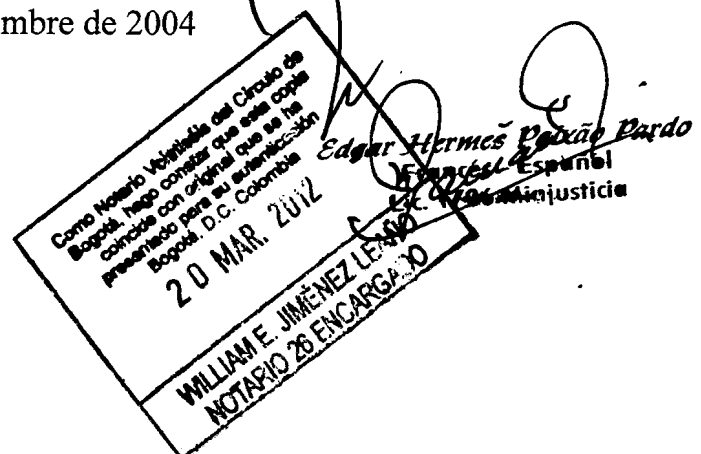
Sociedad que participó en la operación de fusión: denominación: Synthelabo. Forma jurídica: sociedad anónima. Sede social: 22, Avenida Galilée 92350 Le Plessis Robinson. R.C.S. Nanterre: B 572 140 945

27 de junio de 2001 N° 15912:

Sociedad que participó en la operación de fusión: denominación: Laboratoires Synthelabo. Forma jurídica: sociedad anónima. Sede social: 22, Avenida Galilée



- 92350 Nanterre. R.C.S.: B 397 855 750
- 28 de agosto de 2002 N° 17344: Sociedad que participó en la operación de fusión: denominación: Sasy 3. Forma jurídica: S.A. Sede social: 9, rue du Pdt. Allende 94250 Gentilly. R.C.S. 592032874 Créteil
- 28 de agosto de 2002 N° 17345: Sociedad que participó en la operación de fusión: denominación: Sanofi Concept. Forma jurídica: S.A. Sede social: 174, Avenida de France 75013 París. R.C.S. 410242556 París
- 28 de agosto de 2002 N° 17349: Sociedad que participó en la operación de fusión: denominación: Laboratoires Cedre. Forma jurídica: S.A., sede social: 174, Avenida de France 75013 París. R.C.S. 672044302 París
- 21 de octubre de 2004 N° 58710: A partir del 20 de agosto de 2004, la sociedad Sanofi-Synthelabo cambia su denominación a Sanofi-Aventis
- 6 de enero de 2005 N° 80208: Sociedad que participó en la fusión Aventis S.A., con junta directiva y consejo de vigilancia. 16 Avenida de l'Europe, Espacio Europeo de la Empresa, 67300 Schiltigheim - Fusión con efectos al 31 de diciembre de 2004



26 de julio de 2006 N° 49:

Sociedad que participó en la fusión Rhône
Cooper S.A., 174, Avenida de France
75013 París. 785 650 094 R.C.S. París

Extracto expedido en París el 21 de septiembre de 2011.

El secretario, firma ilegible.

Apostilla

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

1. República Francesa. El presente documento público 2. Fue firmado por el secretario. Actuando en calidad de secretario. 4. Lleva el sello del Tribunal de Comercio de París.

CERTIFICADO:

5. En París, el 20 de octubre de 2011 7. Por el procurador general de la corte de apelaciones de París, 8. Bajo el número **72718**. 9. Sello de la corte. 10. Firma ilegible, Jean Martin, abogado general.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento presentado. Es una traducción fiel y parcial.

COPIA FIEL
DOCUMENTO DESSEMPNA
LAS FUNCIONES INDICADAS
102397

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

BOGOTÁ D.C.
JEFE DE LAS RELACIONES
EXTERIORES
20 OCT 28 A 8 49

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Edgar H. Pardo Pardo
Francés - Español
Lic. 1706 Minjusticia

Como Notario Verificador del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con el original que se ha
presentado para su autenticación
Bogotá, D.C. Colombia
20 MAR. 2012
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 26 ENCARGADO

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2010/065124

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SCHNEIDER, Rudolf
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 19 July 2011 (19.07.2011)	
Applicant's or agent's file reference DE2009/203	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/065124	International filing date (day/month/year) 08 October 2010 (08.10.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2011/042548 A1

(43) International Publication Date
14 April 2011 (14.04.2011)

PCT

- (51) **International Patent Classification:**
C07K 16/28 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2010/065124
- (22) **International Filing Date:**
8 October 2010 (08.10.2010)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
09290778.1 9 October 2009 (09.10.2009) EP
09290845.8 5 November 2009 (05.11.2009) EP
- (71) **Applicant (for all designated States except US):**
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** HUBER, Jochen [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). BLANCHE, Francis [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, Avenue de France, F-75013 Paris (FR). DABDOUBI, Tarik [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, Avenue de France, F-75013 Paris (FR). SOUBRIER, Fabienne [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, Avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (74) **Agent:** SCHNEIDER, Rudolf; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
- (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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
- with international search report (Art. 21(3))
 - 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))
 - with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: POLYPEPTIDES FOR BINDING TO THE "RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS" AS WELL AS COMPOSITIONS AND METHODS INVOLVING THE SAME

Fig. 1 (A)

[illegible]

(57) Abstract: The present invention relates to a polypeptide or polypeptide complex comprising at least the two amino acid sequences arranged to allow for specific binding to the "receptor for advanced glycation endproducts" (RAGE), one or more nucleic acid(s) coding for the polypeptide or polypeptide complex, a cell producing an antibody against RAGE, a pharmaceutical composition comprising at least one polypeptide or nucleic acid as defined above, optionally for treating a RAGE-related disease or disorder and a method of diagnosing a RAGE-related disease or disorder.

WO 2011/042548 A1

Description

Polypeptides for binding to the "receptor for advanced glycation endproducts"

5 as well as compositions and methods involving the same

The present invention relates to a polypeptide or polypeptide complex comprising at least the two amino acid sequences arranged to allow for specific binding to the
10 "receptor for advanced glycation endproducts" (RAGE), one or more nucleic acid(s) coding for the polypeptide or polypeptide complex, a cell producing an antibody against RAGE, a pharmaceutical composition comprising at least one polypeptide or nucleic as defined above, optionally for treating a RAGE-related disease or disorder and a method of diagnosing a RAGE-related disease or disorder.

15

The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a 35kD transmembrane receptor of the immunoglobulin super family which was first characterized in 1992 by Neeper et al. (Neeper et al., 1992, J.Biol.Chem. 267: 14998–15004). It is a multi-ligand cell surface member of the immunoglobulin super-family. RAGE consists of an
20 extracellular domain, a single membrane-spanning domain, and a cytosolic tail. The extracellular domain of the receptor consists of one V-type immunoglobulin domain followed by two C-type immunoglobulin domains. The cytosolic domain is responsible for signal transduction and the transmembrane domain anchors the receptor in the cell membrane. The variable domain binds the RAGE ligands. RAGE also exists in a soluble
25 form (sRAGE).

RAGE's name comes from its ability to bind advanced glycation endproducts (AGE), a heterogeneous group of non-enzymatically altered proteins, which form in prolonged hyperglycemic states. However, AGE's may be only incidental, pathogenic ligands.

30 Besides AGEs, RAGE is also able to bind other ligands and is thus often referred to as a pattern recognition receptor. However, RAGE is an unusual pattern-recognition receptor that binds several different classes of endogenous molecules leading to various cellular responses, including cytokine secretion, increased cellular oxidant stress, neurite outgrowth and cell migration. Known ligands of RAGE include proteins

having β -sheet fibrils that are characteristic of amyloid deposits and pro-inflammatory mediators, including S100/calgranulins, serum amyloid (SAA) (fibrillar form), β -amyloid protein ($A\beta$), and high mobility group box-1 chromosomal protein 1 (HMGB1, also known as amphotehn). HMGB-1 has been shown to be a late mediator of lethality in two models of murine sepsis, and interaction between RAGE and ligands such as HMGB1 is believed to play an important role in the pathogenesis of sepsis and other inflammatory diseases.

RAGE is expressed by many cell types, e.g., endothelial and smooth muscle cells, macrophages and lymphocytes, in many different tissues, including lung, heart, kidney, skeletal muscle and brain. Expression is increased in chronic inflammatory states such as rheumatoid arthritis and diabetic nephropathy.

A number of significant human disorders are associated with an increased production of ligands for RAGE or with increased production of RAGE itself. Due to an enhanced level of RAGE ligands in diabetes or other chronic disorders, this receptor is hypothesised to have a causative effect in a range of inflammatory diseases such as diabetic complications, Alzheimer's disease and even some tumors.

Additionally, RAGE has been linked to several chronic diseases, which are thought to result from vascular damage. The pathogenesis is hypothesized to include ligand binding upon which RAGE signals activation of the nuclear factor kappa B (NF- κ B). NF- κ B controls several genes which are involved in inflammation. Interestingly, RAGE itself will also be up-regulated by NF- κ B. Given a condition, where there is a large amount of RAGE ligands (e.g. AGE in diabetes or Amyloid- β -protein in Alzheimer's disease) this establishes a positive feed-back cycle, which leads to chronic inflammation. This chronic condition is then believed to alter the micro- and macrovasculature in a fatal way which ends in organ damage or even organ failure. Diseases that have been linked to RAGE are many chronic inflammatory diseases, including rheumatoid and psoriatic arthritis and intestinal bowel disease, cancers, diabetes and diabetic nephropathy, amyloidoses, cardiovascular diseases, sepsis, atherosclerosis, peripheral vascular disease, myocardial infarction, congestive heart failure, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and Alzheimer's disease.

Consistently effective therapeutics are not available for many of these disorders. It would be beneficial to have safe and effective treatments for such RAGE-related disorders: One approach includes the use of polypeptides, e.g. antibodies, binding to RAGE.

5

Surprisingly, a number of monoclonal antibodies (mABs) has now been identified, which provide for the advantageous characteristics. Particularly, anti-RAGE monoclonal antibodies have been identified based on a set of experimental data including binding constants, cross-reactivity, domain mapping and in vitro functional data (competition ELISA). Based on the above data 23 mAbs have been selected fulfilling the following criteria:

10

Binding constants $K_D \leq 1.0 \times 10^{-9}$ M and $k_{off} \leq 2.0 \times 10^{-3}$ s⁻¹

15

As known to the skilled person, binding characteristics of antibodies are mediated by the variable domains. For binding to an antigen, it is essential that a suitable variable domain from the heavy chain and a co-acting variable domain from the light chain are present and arranged in order to allow for the co-acting. The variable domain is also referred to as the FV region and is the most important region for binding to antigens. More specifically variable loops, three each on the light (VL) and heavy (VH) chains are responsible for binding to the antigen. These loops are referred to as the Complementarity Determining Regions (CDRs). The three loops are referred to as L1, L2 and L3 for VL and H1, H2 and H3 for VH. However, a variety of different arrangements of variable domain from the heavy chain and a co-acting variable domain from the light chain are known in the art. Therefore, the identification of a suitable variable domain from the heavy chain and a co-acting variable domain from the light chain is essential for the present invention. Therefore, their sequences have been identified for the 23 antibodies specified above.

20

25

30

Accordingly, in a first aspect the present invention relates to a polypeptide or polypeptide complex comprising at least the two amino acid sequences or functionally active variants thereof, wherein the least the two amino acid sequences are

- SEQ ID NO:1 and SEQ ID NO:24,

- SEQ ID NO:2 and SEQ ID NO:25,
- SEQ ID NO:3 and SEQ ID NO:26,
- SEQ ID NO:4 and SEQ ID NO:27,
- SEQ ID NO:5 and SEQ ID NO:28,
- 5 - SEQ ID NO:6 and SEQ ID NO:29,
- SEQ ID NO:7 and SEQ ID NO:30,
- SEQ ID NO:8 and SEQ ID NO:31,
- SEQ ID NO:9 and SEQ ID NO:32,
- SEQ ID NO:10 and SEQ ID NO:33,
- 10 - SEQ ID NO:11 and SEQ ID NO:34,
- SEQ ID NO:12 and SEQ ID NO:35,
- SEQ ID NO:13 and SEQ ID NO:36,
- SEQ ID NO:14 and SEQ ID NO:37,
- SEQ ID NO:15 and SEQ ID NO:38,
- 15 - SEQ ID NO:16 and SEQ ID NO:39,
- SEQ ID NO:17 and SEQ ID NO:40,
- SEQ ID NO:18 and SEQ ID NO:41,
- SEQ ID NO:19 and SEQ ID NO:42,
- SEQ ID NO:20 and SEQ ID NO:43,
- 20 - SEQ ID NO:21 and SEQ ID NO:44,
- SEQ ID NO:22 and SEQ ID NO:45, and/or
- SEQ ID NO:23 and SEQ ID NO:46,

wherein these sequences are arranged to allow for specific binding to the "receptor for
25 advanced glycation endproducts" (RAGE).

In accordance with the present invention the polypeptide or polypeptide complex
comprises at least the two amino acid sequences or functionally active variants thereof
as defined above. The sequences of SEQ ID NO: 1 to 23 are the variable domains of
30 light chains and that of SEQ ID NO: 24 to 46 are the variable domains of heavy chains
of the antibodies identified (as determined by sequence analysis). The SEQ ID NO of a
variable domain of a heavy chain corresponding to the prevailing variable domain of a
light chain may be determined by adding 23 to the SEQ ID NO of said variable domain
of a light chain. For example, the SEQ ID NO of the variable domain of a heavy chain

corresponding to the variable domain of a light chain of SEQ ID NO: 5 is SEQ ID NO: 28 (5 + 23).

It is essential for the present invention that the polypeptide or polypeptide complex comprises the two co-acting amino acid sequences or functionally active variants thereof, as defined above. If they are arranged in a suitable way, the arrangement allows for specific binding to RAGE. A variety of different antibody formats have been developed or identified so far. Any of these or any other suitable arrangement may be used for the polypeptide or polypeptide complex of the present invention, as long as the format or arrangement allows for specific binding to RAGE.

The two sequences, as defined by the above SEQ ID NOs or variants thereof, may be arranged in one polypeptide or in a peptide complex. If they are arranged in one polypeptide the two sequences may be connected by a linker sequence, preferably a peptide linker, e.g. as a fusion protein. If they are arranged in a polypeptide complex, two or more polypeptides are bound to each other by non-covalent bonding including hydrogen bonds, ionic bonds, Van der Waals forces, and hydrophobic interactions. The above sequences or functionally active variants thereof may constitute the polypeptide or polypeptide complex or may be part thereof.

A polypeptide (also known as proteins) is an organic compound made of α -amino acids arranged in a linear chain. The amino acids in a polymer chain are joined together by the peptide bonds between the carboxyl and amino groups of adjacent amino acid residues. In general, the genetic code specifies 20 standard amino acids. After or even during synthesis, the residues in a protein may be chemically modified by post-translational modification, which alter the physical and chemical properties, folding, stability, activity, and ultimately, the function of the proteins.

Polypeptides or complexes thereof as defined herein selectively recognize and specifically bind to RAGE. Use of the terms "selective" or "specific" herein refers to the fact that the disclosed polypeptides or complexes thereof do not show significant binding to other than RAGE, except in those specific instances where the polypeptide/complex is supplemented to confer an additional, distinct specificity to the RAGE-specific binding portion (as, for example, in bispecific or bifunctional molecules

where the molecule is designed to bind or effect two functions, at least one of which is to specifically bind RAGE). In specific embodiments, RAGE-specific polypeptides or complexes thereof bind to human RAGE with a KD of 1.2×10^{-6} or less. In specific embodiments, RAGE-specific polypeptides or complexes thereof bind to human RAGE with a KD of 5×10^{-7} or less, of 2×10^{-7} or less, or of 1×10^{-7} or less. In additional embodiments, RAGE-specific polypeptides or complexes thereof bind to human RAGE with a KD of 1×10^{-8} or less. In other embodiments, RAGE-specific polypeptides or complexes thereof bind to human RAGE with a KD of 5×10^{-9} or less, or of 1×10^{-9} or less. In further embodiments, RAGE-specific polypeptides or complexes thereof bind to human RAGE with a KD of 1×10^{-10} or less, a KD of 1×10^{-11} or less, or a KD of 1×10^{-12} or less. In specific embodiments, RAGE-specific polypeptides or complexes thereof do not bind other proteins at the above KDs.

KD refers to the dissociation constant obtained from the ratio of k_d (the dissociation rate of a particular binding molecule-target protein interaction; also referred to as k_{off}) to k_a (the association rate of the particular binding molecule-target protein interaction; also referred to as k_{on}), or k_d/k_a which is expressed as a molar concentration (M). KD values can be determined using methods well established in the art. A preferred method for determining the KD of a binding molecule is by using surface plasmon resonance, for example a biosensor system such as a Biacore(TM) (GE Healthcare Life Sciences) system (see Example 5 and Table 2). Another method is shown in Fig. 2 and Example 2.

RAGE-specific polypeptides or complexes thereof have been shown to dose-dependently inhibit RAGE/ligand interaction (see Fig. 4, Example 3 and 4 and Table 1). Accordingly, RAGE-specific polypeptides or complexes thereof may be characterized by their ability to counteract ligand binding to RAGE. The extent of inhibition by any RAGE-specific polypeptide or complex thereof may be measured quantitatively in statistical comparison to a control, or via any alternative method available in the art. In specific embodiments, the inhibition is at least about 10 % inhibition. In other embodiments, the inhibition is at least 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, or 95 %.

The polypeptide or complex thereof may comprise also a functionally active variant of the above sequences. A functionally active variant of the invention is characterized by having a biological activity similar to that displayed by the complete protein, including

the ability to bind to RAGE, and optionally to inhibit RAGE. The variant is functionally active in the context of the present invention, if the activity (e.g. binding activity, optionally expressed as KD) of the variant amounts to at least 10 %, preferably at least 25 %, more preferably at least 50 %, even more preferably at least 70 %, still more preferably at least 80 %, especially at least 90 %, particularly at least 95 %, most preferably at least 99 % of the activity of the peptide/complex without sequence alteration. Suitable methods for determining binding activity to RAGE are given in the Examples. A functionally active variant may be obtained by a limited number of amino acid substitutions, deletions and/or insertions.

10

In a preferred embodiment of the present invention the functionally active variant of any of the sequences SEQ ID NO: 1 to 23 comprises the complementarity determining region L3 (CDR L3), preferably CDR L1, CDR L2 and CDR L3, of the respective sequence of SEQ ID NO: 1 to 23; and/or the functionally active variant of any of the sequences SEQ ID NO: 24 to 46 comprises the complementarity determining region H3 (CDR H3), preferably CDR H1, CDR H2 and CDR H3, of the respective sequence of SEQ ID NO: 24 to 46. In a most preferred embodiment the functionally active variant of any of the sequences SEQ ID NO: 1 to 23 comprises CDR L1, CDR L2 and CDR L3 of the respective sequence of SEQ ID NO: 1 to 23; and the functionally active variant of any of the sequences SEQ ID NO: 24 to 46 comprises CDR H1, CDR H2 and CDR H3 of the respective sequence of SEQ ID NO: 24 to 46. Alternatively, one of the sequences may be SEQ ID NO: 1 to 46 without any sequence alterations and the other may be a variant as defined herein.

25

Different methods of identifying CDRs in a sequence of a variable region have been described. Additionally, a series of software programs are known, which may be used for this purpose. However, the following set of rules has been applied to the sequences of SEQ ID NO: 1 to 46 to identify the CDRs in these sequences (see also www.bioinf.org.uk; MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol. 262 (5): 732-745; Antibody Engineering Lab Manual, Chapter „Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains“, Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). The sequences with CDRs indicated are shown in Figure 1.

30

CDR-L1

Start	Approx residue 24
Residue before	always a Cys
Residue after	always a Trp. Typically Trp-Tyr-Gln, but also, Trp-Leu-Gln, Trp-Phe-Gln, Trp-Tyr-Leu
Length	10 to 17 residues

CDR-L2

Start	always 16 residues after the end of L1
Residues before	generally Ile-Tyr, but also, Val-Tyr, Ile-Lys, Ile-Phe
Length	always 7 residues

CDR-L3

Start	always 33 residues after end of L2	
Residue before	always Cys	
Residues after	always Phe-Gly-XXX-Gly	(SEQ ID NO: 47)
Length	7 to 11 residues	

CDR-H1

Start	Approx residue 26 (always 4 after a Cys)
Residues before	always Cys-XXX-XXX-XXX (SEQ ID NO: 48)
Residues after	always a Trp. Typically Trp-Val, but also, Trp-Ile, Trp-Ala
Length	10 to 12 residues

CDR-H2

Start	always 15 residues after the end of CDR-H1	
Residues before	typically Leu-Glu-Trp-Ile-Gly but a number of variations	(SEQ ID NO: 49)
Residues after	Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala	
Length	9 to 12 residues	

CDR-H3

Start	always 33 residues after end of CDR-H2 (always 2 after a Cys)
Residues before	always Cys-XXX-XXX (typically Cys-Ala-Arg)

Residues after	always Trp-Gly-XXX-Gly	(SEQ ID NO: 50)
Length	3 to 25 residues	

5 As detailed above, within VH and VL there are hypervariable regions which show the most sequence variability from one antibody to another and framework regions which are less variable. Folding brings the hypervariable regions together to form the antigen-binding pockets. These sites of closest contact between antibody and antigen are the CDR of the antibody which mediates the specificity of the antibody. Accordingly, they

10 are of particular importance for antigen binding. Though it is preferred that the functionally active variant comprises all three CDR, it has been found that for some antibodies CDR-L3 and CDR-H3 are sufficient to confer specificity. Accordingly, in one embodiment only the presence of CDR-L3 and CDR-H3 is mandatory. In any case, the CDRs have to be arranged to allow for specific binding to the antigen, here RAGE.

15

In a preferred embodiment of the present invention the CDRs (CDR-L3 and -H3; or CDR-L1, -L2, -L3, -H1, -H2 and -H3) are arranged in the framework of the prevailing variable domain, i.e. L1, L2 and L3 in the framework of VL and H1, H2 and H3 in the framework of VH. This means that the CDRs as identified by any suitable method or as

20 shown in Fig. 1 may be removed from the shown neighborhood and transferred into another (second) variable domain, thereby substituting the CDRs of the second variable domain. For illustration the CDRs of SEQ ID NO:1 and 24 may be used to replaced the CDRs of SEQ ID NO: 2 and 27. Additionally, the framework of a variable domain which is not shown in Fig. 1 may be used. A variety of variable domains or antibody

25 sequences are known in the art and may be used for this purpose. For example, variable domains, into which CDRs of interest are inserted, may be obtained from any germ-line or rearranged human variable domain. Variable domains may also be synthetically produced. The CDR regions can be introduced into the respective variable domains using recombinant DNA technology. One means by which this can be

30 achieved is described in Marks et al., 1992, Bio/Technology 10:779-783. A variable heavy domain may be paired with a variable light domain to provide an antigen binding site. In addition, independent regions (e.g., a variable heavy domain alone) may be used to bind antigen.

Finally, in another embodiment, the CDRs may be transferred to a non variable domain neighborhood as long as the neighborhood arranges the CDRs to allow for specific binding to RAGE.

- 5 In a preferred embodiment of the polypeptide or polypeptide complex of the present invention, the amino acid sequence of SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22 and/or SEQ ID NO:23 or a functionally active variant thereof is a variable domain of a light chain (VL).

- Alternatively or additionally, the amino acid sequence of SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45 and/or SEQ ID NO:46 or a functionally active variant thereof is a variable domain of a heavy chain (VH).

- 20 In a preferred embodiment of the present invention, the polypeptide or polypeptide complex is an antibody.

- Naturally occurring antibodies are globular plasma proteins (~150 kDa) that are also known as immunoglobulins which share a basic structure. As they have sugar chains added to amino acid residues, they are glycoproteins. The basic functional unit of each antibody is an immunoglobulin (Ig) monomer (containing only one Ig unit); secreted antibodies can also be dimeric with two Ig units as with IgA, tetrameric with four Ig units like teleost fish IgM, or pentameric with five Ig units, like mammalian IgM. In the present invention, examples of suitable formats include the format of naturally occurring antibodies including antibody isotypes known as IgA, IgD, IgE, IgG and IgM.

The Ig monomer is a "Y"-shaped molecule that consists of four polypeptide chains; two identical heavy chains and two identical light chains connected by disulfide bonds between cysteine residues. Each heavy chain is about 440 amino acids long; each light

chain is about 220 amino acids long. Heavy and light chains each contain intrachain disulfide bonds which stabilize their folding. Each chain is composed of structural domains called Ig domains. These domains contain about 70-110 amino acids and are classified into different categories (for example, variable or V, and constant or C) according to their size and function. They have a characteristic immunoglobulin fold in which two beta sheets create a "sandwich" shape, held together by interactions between conserved cysteines and other charged amino acids.

There are five types of mammalian Ig heavy chain denoted by α , δ , ϵ , γ , and μ . The type of heavy chain present defines the isotype of antibody; these chains are found in IgA, IgD, IgE, IgG, and IgM antibodies, respectively.

Distinct heavy chains differ in size and composition; α and γ contain approximately 450 amino acids and δ approximately 500 amino acids, while μ and ϵ have approximately 550 amino acids. Each heavy chain has two regions, the constant region (CH) and the variable region (VH). In one species, the constant region is identical in all antibodies of the same isotype, but differs in antibodies of different isotypes. Heavy chains γ , α and δ have a constant region composed of three tandem Ig domains, and a hinge region for added flexibility; heavy chains μ and ϵ have a constant region composed of four immunoglobulin domains. The variable region of the heavy chain differs in antibodies produced by different B cells, but is the same for all antibodies produced by a single B cell or B cell clone. The variable region of each heavy chain is approximately 110 amino acids long and is composed of a single Ig domain.

In mammals there are two types of immunoglobulin light chain denoted by λ and κ . A light chain has two successive domains: one constant domain (CL) and one variable domain (VL). The approximate length of a light chain is 211 to 217 amino acids. Each antibody contains two light chains that are always identical; only one type of light chain, κ or λ , is present per antibody in mammals. Other types of light chains, such as the ι chain, are found in lower vertebrates like Chondrichthyes and Teleostei.

In addition to naturally occurring antibodies, artificial antibody formats including antibody fragments have been developed. Some of them are described in the following. However,

any other antibody format comprising or consisting of the above polypeptide(s) and allowing for specific binding to RAGE are encompassed by the present invention as well.

Although the general structure of all antibodies is very similar, the unique property of a given antibody is determined by the variable (V) regions, as detailed above. More specifically, variable loops, three each the light (VL) and three on the heavy (VH) chain, are responsible for binding to the antigen, i.e. for its antigen specificity. These loops are referred to as the Complementarity Determining Regions (CDRs). Because CDRs from both VH and VL domains contribute to the antigen-binding site, it is the combination of the heavy and the light chains, and not either alone, that determines the final antigen specificity.

Accordingly, the term "antibody", as used herein, means any polypeptide which has structural similarity to a naturally occurring antibody and is capable of specifically binding to RAGE, wherein the binding specificity is determined by the CDRs of in SEQ ID NOs: 1 to 46, e.g. as shown in Fig. 1. Hence, "antibody" is intended to relate to an immunoglobulin-derived structure with specific binding to RAGE including, but not limited to, a full length or whole antibody, an antigen binding fragment (a fragment derived, physically or conceptually, from an antibody structure), a derivative of any of the foregoing, a chimeric molecule, a fusion of any of the foregoing with another polypeptide, or any alternative structure/composition which selectively binds to RAGE and optionally inhibits the function of RAGE. The antibody may be any polypeptide which comprises at least one antigen binding fragment. Antigen binding fragments consist of at least the variable domain of the heavy chain and the variable domain of the light chain, arranged in a manner that both domains together are able to bind to the specific antigen.

"Full length" or "complete" antibodies refer to proteins that comprise two heavy (H) and two light (L) chains inter-connected by disulfide bonds which comprise: (1) in terms of the heavy chains, a variable region and a heavy chain constant region which comprises three domains, CH1, CH2 and CH3; and (2) in terms of the light chains, a light chain variable region and a light chain constant region which comprises one domain, CL. With regard to the term "complete antibody", any antibody is meant that has a typical overall domain structure of a naturally occurring antibody (i.e. comprising a heavy chain of

three or four constant domains and a light chain of one constant domain as well as the respective variable domains), even though each domain may comprise further modifications, such as mutations, deletions, or insertions, which do not change the overall domain structure.

5

An "antibody fragment" also contains at least one antigen binding fragment as defined above, and exhibits essentially the same function and specificity as the complete antibody of which the fragment is derived from. Limited proteolytic digestion with papain cleaves the Ig prototype into three fragments. Two identical amino terminal fragments, each containing one entire L chain and about half an H chain, are the antigen binding fragments (Fab). The third fragment, similar in size but containing the carboxyl terminal half of both heavy chains with their interchain disulfide bond, is the crystalizable fragment (Fc). The Fc contains carbohydrates, complement-binding, and FcR-binding sites. Limited pepsin digestion yields a single F(ab')₂ fragment containing both Fab pieces and the hinge region, including the H-H interchain disulfide bond. F(ab')₂ is divalent for antigen binding. The disulfide bond of F(ab')₂ may be cleaved in order to obtain Fab'. Moreover, the variable regions of the heavy and light chains can be fused together to form a single chain variable fragment (scFv).

10

15

20

25

30

As the first generation of full sized antibodies presented some problems, many of the second generation antibodies have comprised only fragments of the antibody. Variable domains (Fvs) are the smallest fragments with an intact antigen-binding domain consisting of one VL and one VH. Such fragments, with only the binding domains, can be generated by enzymatic approaches or expression of the relevant gene fragments, e.g. in bacterial and eukaryotic cells. Different approaches can be used, e.g. either the Fv fragment alone or 'Fab'-fragments comprising one of the upper arms of the "Y" that includes the Fv plus the first constant domains. These fragments are usually stabilized by introducing a polypeptide link between the two chains which results in the production of a single chain Fv (scFv). Alternatively, disulfide-linked Fv (dsFv) fragments may be used. The binding domains of fragments can be combined with any constant domain in order to produce full length antibodies or can be fused with other proteins and polypeptides.

A recombinant antibody fragment is the single-chain Fv (scFv) fragment. In general, it has a high affinity for its antigen and can be expressed in a variety of hosts. These and other properties make scFv fragments not only applicable in medicine, but also of potential for biotechnological applications. As detailed above, in the scFv fragment the
5 VH and VL domains are joined with a hydrophilic and flexible peptide linker, which improves expression and folding efficiency. Usually linkers of about 15 amino acids are used, of which the (Gly4Ser)3 linker has been used most frequently. scFv molecules might be easily proteolytically degraded, depending on the linker used. With the development of genetic engineering techniques these limitations could be practically
10 overcome by research focussed on improvement of function and stability. An example is the generation of disulfide-stabilized (or disulfide-linked) Fv fragments where the VH-VL dimer is stabilised by an interchain disulfide bond. Cysteines are introduced at the interface between the VL and VH domains, forming a disulfide bridge, which holds the two domains together.

15
Dissociation of scFvs results in monomeric scFvs, which can be complexed into dimers (diabodies), trimers (triabodies) or larger aggregates such as TandAbs and Flexibodies.

Antibodies with two binding domains can be created either through the binding of two
20 scFv with a simple polypeptide link (scFv)2 or through the dimerisation of two monomers (diabodies). The simplest designs are diabodies that have two functional antigen-binding domains that can be either the same, similar (bivalent diabodies) or have specificity for distinct antigens (bispecific diabodies). These bispecific antibodies allow for example the recruitment of novel effector functions (such as cytotoxic T cells)
25 to the target cells, which make them very useful for applications in medicine.

Recently, antibody formats comprising four variable domains of heavy chains and four variable domains of light chains have been developed. Examples of these include tetravalent bispecific antibodies (TandAbs and Flexibodies, Affimed Therapeutics AG,
30 Heidelberg, Germany). In contrast to a bispecific diabody, a bispecific TandAb is a homodimer consisting of only one polypeptide. Because the two different chains, a diabody can build three different dimers only one of which is functional. Therefore, it is simpler and cheaper to produce and purify this homogeneous product. Moreover, the TandAb usually shows better binding properties (possessing twice the number of

binding sites) and increased stability in vivo. Flexibodies are a combination of scFv with a diabody multimer motif resulting in a multivalent molecule with a high degree of flexibility for joining two molecules which are quite distant from each other on the cell surface. If more than two functional antigen-binding domains are present and if they
5 have specificity for distinct antigens, the antibody is multispecific.

In summary, specific immunoglobulins, into which particular disclosed sequences may be inserted or, in the alternative, form the essential part of, include but are not limited to the following antibody molecules which form particular embodiments of the present
10 invention: a Fab (monovalent fragment with variable light (VL), variable heavy (VH), constant light (CL) and constant heavy 1 (CH1) domains), a F(ab')₂ (bivalent fragment comprising two Fab fragments linked by a disulfide bridge or alternative at the hinge region), a Fv (VL and VH domains), a scFv (a single chain Fv where VL and VH are joined by a linker, e.g., a peptide linker), a bispecific antibody molecule (an antibody
15 molecule comprising a polypeptide as disclosed herein linked to a second functional moiety having a different binding specificity than the antibody, including, without limitation, another peptide or protein such as an antibody, or receptor ligand), a bispecific single chain Fv dimer, a diabody, a triabody, a tetrabody, a minibody (a scFv joined to a CH3).

20

Certain antibody molecules including, but not limited to, Fv, scFv, diabody molecules or domain antibodies (Domantis) may be stabilized by incorporating disulfide bridges to line the VH and VL domains. Bispecific antibodies may be produced using conventional technologies, specific methods of which include production chemically, or from hybrid
25 hybridomas) and other technologies including, but not limited to, the BiTETM technology (molecules possessing antigen binding regions of different specificity with a peptide linker) and knobs-into-holes engineering.

Accordingly, the antibody may be a Fab, a Fab', a F(ab')₂, a Fv, a disulfide-linked Fv, a
30 scFv, a (scFv)₂, a bivalent antibody, a bispecific antibody, a multispecific antibody, a diabody, a triabody, a tetrabody or a minibody.

In another preferred embodiment, the antibody is a monoclonal antibody, a chimeric antibody or a humanised antibody. Monoclonal antibodies are monospecific antibodies

that are identical because they are produced by one type of immune cell that are all clones of a single parent cell. A chimeric antibody is an antibody in which at least one region of an immunoglobulin of one species is fused to another region of an immunoglobulin of another species by genetic engineering in order to reduce its immunogenicity. For example murine VL and VH regions may be fused to the remaining part of a human immunoglobulin. A particular type of chimeric antibodies are humanised antibodies. Humanised antibodies are produced by merging the DNA that encodes the CDRs of a non-human antibody with human antibody-producing DNA. The resulting DNA construct can then be used to express and produce antibodies that are usually not as immunogenic as the non-human parenteral antibody or as a chimeric antibody, since merely the CDRs are non-human.

In a preferred embodiment of the present invention, the polypeptide or polypeptide complex comprises a heavy chain immunoglobulin constant domain selected from the group consisting of: a human IgM constant domain, a human IgG1 constant domain, a human IgG2 constant domain, a human IgG3 constant domain, domain, a human IgG4 constant domain, a human IgE constant domain, and a human IgA constant domain.

As detailed above in the context with the antibody of the present invention, each heavy chain of a naturally occurring antibody has two regions, the constant region and the variable region. There are five types of mammalian immunoglobulin heavy chain: γ , δ , α , μ and ϵ , which define classes of immunoglobulins IgM, IgD, IgG, IgA and IgE, respectively.

There are here are four IgG subclasses (IgG1, 2, 3 and 4) in humans, named in order of their abundance in serum (IgG1 being the most abundant). Even though there is about 95 % similarity between their Fc regions of the IgG subclasses, the structure of the hinge regions are relatively different. This region, between the Fab arms (Fragment antigen binding) and the two carboxy-terminal domains CH2 and CH3 of both heavy chains, determines the flexibility of the molecule. The upper hinge (towards the amino-terminal) segment allows variability of the angle between the Fab arms (Fab-Fab flexibility) as well as rotational flexibility of each individual Fab. The flexibility of the lower hinge region (towards the carboxy-terminal) directly determines the position of the Fab-arms relative to the Fc region (Fab-Fc flexibility). Hinge-dependent Fab-Fab and

Fab-Fc flexibility may be important in triggering further effector functions such as complement activation and Fc receptor binding. Accordingly, the structure of the hinge regions gives each of the four IgG classes their unique biological profile.

5 The length and flexibility of the hinge region varies among the IgG subclasses. The hinge region of IgG1 encompasses amino acids 216-231 and since it is freely flexible, the Fab fragments can rotate about their axes of symmetry and move within a sphere centered at the first of two inter-heavy chain disulfide bridges. IgG2 has a shorter hinge than IgG1, with 12 amino acid residues and four disulfide bridges. The hinge region of
10 IgG2 lacks a glycine residue, it is relatively short and contains a rigid poly-proline double helix, stabilised by extra inter-heavy chain disulfide bridges. These properties restrict the flexibility of the IgG2 molecule. IgG3 differs from the other subclasses by its unique extended hinge region (about four times as long as the IgG1 hinge), containing 62 amino acids (including 21 prolines and 11 cysteines), forming an inflexible poly-proline
15 double helix. In IgG3 the Fab fragments are relatively far away from the Fc fragment, giving the molecule a greater flexibility. The elongated hinge in IgG3 is also responsible for its higher molecular weight compared to the other subclasses. The hinge region of IgG4 is shorter than that of IgG1 and its flexibility is intermediate between that of IgG1 and IgG2.

20

In a preferred embodiment of the present invention, the functionally active variant of any of the above sequences of SEQ OID NO: 1 to 46 may be used instead of the sequence indicated. For example, the variant may be defined in that the variant

- 25 a) is a functionally active fragment consisting of at least 60 %, preferably at least 70 %, more preferably at least 80 %, still more preferably at least 90 %, even more preferably at least 95 %, most preferably 99 % of an amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46;
- 30 b) is a functionally active variant having at least 60 %, preferably at least 70 %, more preferably at least 80 %, still more preferably at least 90 %, even more preferably at least 95 %, most preferably 99 % sequence identity to an amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46; or
- c) consists of an amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46 and 1 to 50 additional amino acid residue(s), preferably 1 to 40, more preferably 1 to 30,

even more preferably at most 1 to 25, still more preferably at most 1 to 10, most preferably 1, 2, 3, 4 or 5 additional amino acids residue(s).

5 The fragment as defined in a) is characterized by being derived from any of the sequences of SEQ ID NO: 1 to 46 by one or more deletions. The deletion(s) may be C-terminally, N-terminally and/or internally. Preferably the fragment is obtained by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10, more preferably 1, 2, 3, 4 or 5, even more preferably 1, 2 or 3, still more preferably 1 or 2, most preferably 1 deletion(s). The functionally active fragment of the invention is characterized by having a biological activity similar to that displayed by
10 the complete protein, including the ability to bind to RAGE, and optionally to inhibit RAGE. The fragment of an antigen is functionally active in the context of the present invention, if the activity of the fragment amounts to at least 10 %, preferably at least 25 %, more preferably at least 50 %, even more preferably at least 70 %, still more preferably at least 80 %, especially at least 90 %, particularly at least 95 %, most
15 preferably at least 99 % of the activity of the antigen without sequence alteration. Suitable methods for determining binding activity to RAGE are given in the Examples.

The variant as defined in b) is characterized by being derived from any of the sequences of SEQ ID NO: 1 to 46 by one or more amino acid modifications including
20 deletions, additions and/or substitutions. The modification(s) may be C-terminally, N-terminally and/or internally. Preferably the fragment is obtained by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10, more preferably 1, 2, 3, 4 or 5, even more preferably 1, 2 or 3, still more preferably 1 or 2, most preferably 1 modification(s). The functionally active variant of the invention is characterized by having a biological activity similar to that displayed by the
25 complete protein, including the ability to bind to RAGE, and optionally to inhibit RAGE. The fragment of an antigen is functionally active in the context of the present invention, if the activity of the fragment amounts to at least 10 %, preferably at least 25 %, more preferably at least 50 %, even more preferably at least 70 %, still more preferably at least 80 %, especially at least 90 %, particularly at least 95 %, most preferably at least
30 99 % of the activity of the antigen without sequence alteration.

The variant as defined in c) is characterized in that it consists of an amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46 and 1 to 50 additional amino acid residue(s). The addition(s) may be C-terminally, N-terminally and/or internally.

Preferably the variant is obtained by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10, more preferably 1, 2, 3, 4 or 5, even more preferably 1, 2 or 3, still more preferably 1 or 2, most preferably 1 addition(s). The functionally active variant is further defined as above (see variant of b)).

- 5 The additional amino acid residue(s) of (b) and/or (c) may be any amino acid, which may be either an L-and/or a D-amino acid, naturally occurring and otherwise. Preferably, the amino acid is any naturally occurring amino acid such as alanine, cysteine, aspartic acid, glutamic acid, phenylalanine, glycine, histidine, isoleucine, lysine, leucine, methionine, asparagine, proline, glutamine, arginine, serine, threonine, valine, tryptophan or tyrosine.

However, the amino acid may also be a modified or unusual amino acid. Examples of those are 2-aminoadipic acid, 3-aminoadipic acid, beta-alanine, 2-aminobutyric acid, 4-aminobutyric acid, 6-aminocaproic acid, 2-aminoheptanoic acid, 2-aminoisobutyric acid, 15 3-aminoisobutyric acid, 2-aminopimelic acid, 2,4-diaminobutyric acid, desmosine, 2,2'-diaminopimelic acid, 2,3-diaminopropionic acid, N-ethylglycinem N-ethylasparagine, hydroxylysine, allo-hydroxylysine, 3-hydroxyproline, 4-hydroxyproline, isodesmosine, allo-isoleucine, N-methylglycine, N-methylisoleucine, 6-N-Methyllysine, N-methylvaline, norvaline, norleucine or ornithine. Additionally, the amino acid may be subject to 20 modifications such as posttranslational modifications. Examples of modifications include acetylation, amidation, blocking, formylation, -carboxyglutamic acid hydroxylation, glycosilation, methylation, phosphorylation and sulfatation. If more than one additional or heterologous amino acid residue is present in the peptide, the amino acid residues may be the same or different from one another.

25

The percentage of sequence identity can be determined e.g. by sequence alignment. Methods of alignment of sequences for comparison are well known in the art. Various programs and alignment algorithms have been described e.g. in Smith and Waterman, Adv. Appl. Math. 2: 482, 1981 or Pearson and Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. US. A. 85: 30 2444, 1988.

The NCBI Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (Altschul et al., J. Mol. Biol. 215: 403-410, 1990) is available from several sources, including the National Center for Biotechnology Information (NCBI, Bethesda, MD) and on the Internet, for use in

connection with the sequence analysis programs blastp, blastn, blastx, tblastn and tblastx. Variants of any of the sequences of SEQ ID NOS: 1 to 46 are typically characterized using the NCBI Blast 2.0, gapped blastp set to default parameters. For comparisons of amino acid sequences of at least 30 amino acids, the Blast 2 sequences function is employed using the default BLOSUM62 matrix set to default parameters, (gap existence cost of 11, and a per residue gap cost of 1). When aligning short peptides (fewer than around 30 amino acids), the alignment is performed using the Blast 2 sequences function, employing the PAM30 matrix set to default parameters (open gap 9, extension gap 1 penalties). Methods for determining sequence identity over such short windows such as 15 amino acids or less are described at the website that is maintained by the National Center for Biotechnology Information in Bethesda, Maryland.

In a more preferred embodiment the functionally active variant, as defined above, is derived from the amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46 of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46 by one or more conservative amino acid substitution.

Conservative amino acid substitutions, as one of ordinary skill in the art will appreciate, are substitutions that replace an amino acid residue with one imparting similar or better (for the intended purpose) functional and/or chemical characteristics. For example, conservative amino acid substitutions are often ones in which the amino acid residue is replaced with an amino acid residue having a similar side chain. Families of amino acid residues having similar side chains have been defined in the art. These families include amino acids with basic side chains (e.g., lysine, arginine, histidine), acidic side chains (e.g., aspartic acid, glutamic acid), uncharged polar side chains (e.g., glycine, asparagine, glutamine, serine, threonine, tyrosine, cysteine, tryptophan), nonpolar side chains (e.g., alanine, valine, leucine, isoleucine, proline, phenylalanine, methionine), beta-branched side chains (e.g., threonine, valine, isoleucine) and aromatic side chains (e.g., tyrosine, phenylalanine, tryptophan, histidine). Such modifications are not designed to significantly reduce or alter the binding or functional inhibition characteristics of the polypeptide (complex), albeit they may improve such properties. The purpose for making a substitution is not significant and can include, but is by no means limited to, replacing a residue with one better able to maintain or enhance the structure of the molecule, the charge or hydrophobicity of the molecule, or the size of

the molecule. For instance, one may desire simply to substitute a less desired residue with one of the same polarity or charge. Such modifications can be introduced by standard techniques known in the art, such as site-directed mutagenesis and PCR-mediated mutagenesis. One specific means by which those of skill in the art accomplish conservative amino acid substitutions is alanine scanning mutagenesis. The altered polypeptides are then tested for retained or better function using functional assays available in the art or described in the Examples. In a more preferred embodiment of the present invention the number of conservative substitutions in any of the sequences of SEQ ID NO: 1 to 46 is at most 20, 19, 18, 27, 26, 15, 14, 13, 12 or 11, preferably at most 10, 9, 8, 7 or 6, especially at most 5, 4, 3 particularly 2 or 1.

Another aspect of the present invention relates to one or more nucleic acid(s) coding for the polypeptide or polypeptide complex according to the present invention. Nucleic acid molecules of the present invention may be in the form of RNA, such as mRNA or cRNA, or in the form of DNA, including, for instance, cDNA and genomic DNA e.g. obtained by cloning or produced by chemical synthetic techniques or by a combination thereof. The DNA may be triple-stranded, double-stranded or single-stranded. Single-stranded DNA may be the coding strand, also known as the sense strand, or it may be the non-coding strand, also referred to as the anti-sense strand. Nucleic acid molecule as used herein also refers to, among other, single- and double-stranded DNA, DNA that is a mixture of single- and double-stranded RNA, and RNA that is a mixture of single- and double-stranded regions, hybrid molecules comprising DNA and RNA that may be single-stranded or, more typically, double-stranded, or triple-stranded, or a mixture of single- and double-stranded regions. In addition, nucleic acid molecule as used herein refers to triple-stranded regions comprising RNA or DNA or both RNA and DNA.

The nucleic acid also includes sequences that are a result of the degeneration of the genetic code. There are 20 natural amino acids, most of which are specified by more than one codon. Therefore, all nucleotide sequences are included in the invention which result in the peptide(s) as defined above.

Additionally, the nucleic acid may contain one or more modified bases. Such nucleic acids may also contain modifications e.g. in the ribose-phosphate backbone to increase stability and half life of such molecules in physiological environments. Thus, DNAs or

RNAs with backbones modified for stability or for other reasons are "nucleic acid molecule" as that feature is intended herein. Moreover, DNAs or RNAs comprising unusual bases, such as inosine, or modified bases, such as tritylated bases, to name just two examples, are nucleic acid molecule within the context of the present invention.

5 It will be appreciated that a great variety of modifications have been made to DNA and RNA that serve many useful purposes known to those of skill in the art. The term nucleic acid molecule as it is employed herein embraces such chemically, enzymatically or metabolically modified forms of nucleic acid molecule, as well as the chemical forms of DNA and RNA characteristic of viruses and cells, including simple and complex cells,
10 inter alia. For example, nucleotide substitutions can be made which do not affect the polypeptide encoded by the nucleic acid, and thus any nucleic acid molecule which encodes an antigen or fragment or functional active variant thereof as defined above is encompassed by the present invention.

15 Furthermore, any of the nucleic acid molecules encoding one or more polypeptides of the invention including fragments or functionally active variants thereof can be functionally linked, using standard techniques such as standard cloning techniques, to any desired regulatory sequence, leader sequence, heterologous marker sequence or a heterologous coding sequence to create a fusion protein.

20 The nucleic acid of the invention may be originally formed in vitro or in a cell in culture, in general, by the manipulation of nucleic acids by endonucleases and/or exonucleases and/or polymerases and/or ligases and/or recombinases or other methods known to the skilled practitioner to produce the nucleic acids.

25 In a preferred embodiment, the nucleic acid(s) is/are located in a vector. A vector may additionally include nucleic acid sequences that permit it to replicate in the host cell, such as an origin of replication, one or more therapeutic genes and/or selectable marker genes and other genetic elements known in the art such as regulatory elements
30 directing transcription, translation and/or secretion of the encoded protein. The vector may be used to transduce, transform or infect a cell, thereby causing the cell to express nucleic acids and/or proteins other than those native to the cell. The vector optionally includes materials to aid in achieving entry of the nucleic acid into the cell, such as a viral particle, liposome, protein coating or the like. Numerous types of appropriate

expression vectors are known in the art for protein expression, by standard molecular biology techniques. Such vectors are selected from among conventional vector types including insects, e.g., baculovirus expression, or yeast, fungal, bacterial or viral expression systems. Other appropriate expression vectors, of which numerous types
5 are known in the art, can also be used for this purpose. Methods for obtaining such expression vectors are well-known (see, e.g. Sambrook et al, Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 2d edition, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989)). In one embodiment, the vector is a viral vector. Viral vectors include, but are not limited to, retroviral and adenoviral vectors.

10 Suitable host cells or cell lines for transfection by this method include bacterial cells. For example, the various strains of *E. coli* are well-known as host cells in the field of biotechnology. Various strains of *B. subtilis*, *Pseudomonas*, *Streptomyces*, and other bacilli and the like may also be employed in this method. Many strains of yeast cells
15 known to those skilled in the art are also available as host cells for expression of the peptides of the present invention. Other fungal cells or insect cells such as *Spodoptera frugiperda* (Sf9) cells may also be employed as expression systems. Alternatively, mammalian cells, such as human 293 cells, Chinese hamster ovary cells (CHO), the monkey COS-1 cell line or murine 3T3 cells derived from Swiss, BALB/c or NIH mice
20 may be used. Still other suitable host cells, as well as methods for transfection, culture, amplification, screening, production, and purification are known in the art.

A polypeptide(s) or polypeptide complex of the invention may be produced by expressing a nucleic acid of the invention in a suitable host cell. The host cells can be
25 transfected, e.g. by conventional means such as electroporation with at least one expression vector containing a nucleic acid of the invention under the control of a transcriptional regulatory sequence. The transfected or transformed host cell is then cultured under conditions that allow expression of the protein. The expressed protein is recovered, isolated, and optionally purified from the cell (or from the culture medium, if
30 expressed extracellularly) by appropriate means known to one of skill in the art. For example, the proteins are isolated in soluble form following cell lysis, or extracted using known techniques, e.g. in guanidine chloride. If desired, the polypeptide(s) of the invention are produced as a fusion protein. Such fusion proteins are those described above. Alternatively, for example, it may be desirable to produce fusion proteins to

enhance expression of the protein in a selected host cell or to improve purification. The molecules comprising the polypeptides of this invention may be further purified using any of a variety of conventional methods including, but not limited to: liquid chromatography such as normal or reversed phase, using HPLC, FPLC and the like; 5 affinity chromatography (such as with inorganic ligands or monoclonal antibodies); size exclusion chromatography; immobilized metal chelate chromatography; gel electrophoresis; and the like. One of skill in the art may select the most appropriate isolation and purification techniques without departing from the scope of this invention. Such purification provides the antigen in a form substantially free from other 10 proteinaceous and non-proteinaceous materials of the microorganism.

Another aspect of the present invention relates to a cell producing an antibody according to the present invention.

15 As other proteins the polypeptides of the present invention may be produced in vitro in a series of cellular expression systems. These may include CHO cells (derived from Chinese Hamster Ovaries), yeasts (*Saccharomyces* or *Pichia*), filamentous fungi, transgenic plants, and *E. coli*.

20 In the beginning, the use of *E. coli* expression systems has been limited mainly to the production of antibody fragments. These fragments have been successfully expressed and secreted in *E. coli*. Fabs are frequently used in diagnostic applications, therapeutics, and in testing variable regions slated for reincorporation into full-length monoclonal antibodies. Another successful application in *E. coli* production is the fusion of a 25 functional protein with a Fab. The antigen targeting-specific Fab region is fused to a functional protein sequence. Creating targeted therapeutics with enhanced cell killing is one application of this approach. Other strategies involving antibody fragments include, fusing target specific protein domains such as receptor fragments to Fc (receptor-binding fragment) regions. The Fc fragment of the antibody is responsible for the long 30 serum half-life along with activation of the immune system. Applications of Fc fusions depend on combining the binding activity of the fusion partner with the activation of the Fc region. However, production of the Fc region in *E. coli* can be problematic due to the difficulty of effectively expressing the Fc fragment in bacteria. This may explain why production of the full monoclonal antibody in *E. coli* has also remained an elusive goal.

As described below, improved methods for expression of both fragments and full monoclonal antibodies in *E. coli* have been developed. While the mammalian cell machinery is crucial for antibody production attributes such as glycosylation, many opportunities exist for an effective *E. coli* antibody production system. Translation Engineering has been used to optimize genes for expression of antibodies and antibody fragments effectively in *E. coli*. Translation Engineering includes industry standard techniques such as removing rare codons, smoothing out RNA secondary structure, identification and manipulation of translation pause signals that effect the step-wise kinetics of the ribosome while it is translating the antibody mRNA. After manipulation of the gene coding the antibody of interest, the redesigned gene construct is put into an appropriate vector which may include both heavy and light chain components.

In another embodiment the cell is a hybridoma cell lines expressing desirable monoclonal antibodies are generated by well-known conventional techniques. In the context of the present invention the hybridoma cell is able to produce an antibody specifically binding to RAGE. The hybridoma cell can be generated by fusing a normal-activated, antibody-producing B cell with a myeloma cell. In particular, the hybridoma cell may be produced as follows: B-cells are removed from the spleen of an animal that has been challenged with the relevant antigen. These B-cells are then fused with myeloma tumor cells that can grow indefinitely in culture. This fusion is performed by making the cell membranes more permeable. The fused hybrid cells (called hybridomas), being cancer cells, will multiply rapidly and indefinitely and will produce large amounts of the desired antibodies. They have to be selected and subsequently cloned by limiting dilution. Supplemental media containing Interleukin-6 (such as briclone) are usually essential for this step. Selection occurs via culturing the newly fused primary hybridoma cells in selective-media, specifically media containing 1 x concentration HAT for roughly 10–14 days. After using HAT it is often desirable to use HT containing media. Cloning occurs after identification of positive primary hybridoma cells.

Another aspect of the present invention relates to a binding molecule capable of binding to RAGE and comprising the polypeptide or polypeptide complex according to the invention. The polypeptides (or complexes thereof) and antibodies of the present

invention may be used in a variety of applications including medicine, therapy, diagnosis, but also science and research, e.g. for detection, purification, labeling etc.

Accordingly, it may be necessary to add a further component to the polypeptide (complex) of the present invention. Particularly, it may be desirable, to add a marker for detection of the molecule to the same. Suitable markers include without limitation a tag (e.g. 6 His (or HexaHis) tag, Strep tag, HA tag, c-myc tag or glutathione S-transferase (GST) tag), fluorescence marker (e.g. FITC, fluorescein, rhodamine, Cy dyes or Alexa), enzyme label (e.g. penicillinase, horseradish peroxidase and alkaline phosphatase), a radiolabel (e.g. ^3H , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I or ^{14}C). Additionally, the polypeptide (complex) may be add to a support, particularly a solid support such as an array, bead (e.g. glass or magnetic), a fiber, a film etc. The skilled person will be able to adapt the binding molecule comprising the polypeptide or polypeptide complex of the present invention and a further component to the intended use by choosing a suitable further component.

Another aspect of the present invention relates to a composition for use as a medicament, the composition comprising at least one polypeptide of the invention and/or at least one nucleic acid of the invention.

The pharmaceutical composition of the present invention may further encompass pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients. The pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients useful in this invention are conventional and may include buffers, stabilizers, diluents, preservatives, and solubilizers. Remington's Pharmaceutical Sciences, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15th Edition (1975), describes compositions and formulations suitable for pharmaceutical delivery of the polypeptides/nucleic acids disclosed herein. The content of the active ingredient (polypeptide or nucleic acid) in the pharmaceutical composition is not limited as far as it is useful for treating or preventing, but preferably contains 0.0000001-10% by weight per total composition.

In general, the nature of the carrier or excipients will depend on the particular mode of administration being employed. For instance, parenteral formulations usually comprise injectable fluids that include pharmaceutically and physiologically acceptable fluids such as water, physiological saline, balanced salt solutions, aqueous dextrose, glycerol or the

like as a vehicle. For solid compositions (e. g. powder, pill, tablet, or capsule forms), conventional non-toxic solid carriers can include, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, or magnesium stearate. In addition to biologically neutral carriers, pharmaceutical compositions to be administered can contain minor amounts of non-toxic auxiliary substances, such as wetting or emulsifying agents, preservatives, and pH buffering agents and the like, for example sodium acetate or sorbitan monolaurate.

Generally, an appropriate amount of a pharmaceutically acceptable salt is used in the carrier to render the formulation isotonic. Examples of the carrier include but are not limited to saline, Ringer's solution and dextrose solution. Preferably, acceptable excipients, carriers, or stabilisers are preferably non-toxic at the dosages and concentrations employed, including buffers such as citrate, phosphate, and other organic acids; salt-forming counter-ions, e.g. sodium and potassium; low molecular weight (> 10 amino acid residues) polypeptides; proteins, e.g. serum albumin, or gelatine; hydrophilic polymers, e.g. polyvinylpyrrolidone; amino acids such as histidine, glutamine, lysine, asparagine, arginine, or glycine; carbohydrates including glucose, mannose, or dextrans; monosaccharides; disaccharides; other sugars, e.g. sucrose, mannitol, trehalose or sorbitol; chelating agents, e.g. EDTA; non-ionic surfactants, e.g. Tween, Pluronic or polyethylene glycol; antioxidants including methionine, ascorbic acid and tocopherol; and/or preservatives, e.g. octadecyldimethylbenzyl ammonium chloride; hexamethonium chloride; benzalkonium chloride, benzethonium chloride; phenol, butyl or benzyl alcohol; alkyl parabens, e.g. methyl or propyl paraben; catechol; resorcinol; cyclohexanol; 3-pentanol; and m-cresol).

In a preferred embodiment the pharmaceutical composition further comprises an immunostimulatory substance such as an adjuvant. The adjuvant can be selected based on the method of administration and may include mineral oil-based adjuvants such as Freund's complete and incomplete adjuvant, Montanide incomplete Seppic adjuvant such as ISA, oil in water emulsion adjuvants such as the Ribi adjuvant system, syntax adjuvant formulation containing muramyl dipeptide, or aluminum salt adjuvants. Preferably, the adjuvant is a mineral oil-based adjuvant, most preferably ISA206 (SEPPIC, Paris, France). In a more preferred embodiment the immunostimulatory substance is selected from the group comprising polycationic polymers, especially

polycationic peptides such as polyarginine, immunostimulatory deoxynucleotides (ODNs), peptides containing at least two LysLeuLys motifs, especially KKKLLLLLKKK (SEQ ID NO: 51), neuroactive compounds, especially human growth hormone, albumin, adjuvants or combinations thereof. Preferably the combination is either a polycationic polymer and immunostimulatory deoxynucleotides or of a peptide containing at least two LysLeuLys motifs and immunostimulatory deoxynucleotides. In a still more preferred embodiment the polycationic polymer is a polycationic peptide. In an even more preferred embodiment of the invention the immunostimulatory substance is at least one immunostimulatory nucleic acid. Immunostimulatory nucleic acids are e.g. neutral or artificial CpG containing nucleic acids, short stretches of nucleic acids derived from non-vertebrates or in form of short oligonucleotides (ODNs) containing non-methylated cytosine-guanine dinucleotides (CpG) in a defined base context (e.g. as described in WO 96/02555). Alternatively, also nucleic acids based on inosine and cytidine as e.g. described in WO 01/93903, or deoxynucleic acids containing deoxy- inosine and/or deoxyuridine residues (described in WO 01/93905 and WO 02/095027) may preferably be used as immunostimulatory nucleic acids in the present invention. Preferably, mixtures of different immunostimulatory nucleic acids are used in the present invention. Additionally, the aforementioned polycationic compounds may be combined with any of the immunostimulatory nucleic acids as aforementioned. Preferably, such combinations are according to the ones described in WO 01/93905, WO 02/32451, WO 01/54720, WO 01/93903, WO 02/13857 and WO 02/095027 and the Australian patent application A 1924/2001.

The pharmaceutical composition encompasses at least one polypeptide or nucleic acid of the invention; however, it may also contain a cocktail (i.e., a simple mixture) containing different polypeptides and/or nucleic acids of the invention. The polypeptide(s) of the present invention may also be used in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Suitable acids and bases which are capable of forming salts with the peptides of the present invention are well known to those of skill in the art, and include inorganic and organic acids and bases.

In a preferred embodiment of the present invention, the composition is intended or used for treating a RAGE-related disease or disorder as known to the skilled person or as defined herein, preferably selected from the group consisting of sepsis, septic shock,

listeriosis, inflammatory disease, including rheumatoid and psoriatic arthritis and intestinal bowel disease, cancer, arthritis, Crohn's disease, chronic acute inflammatory disease, cardiovascular disease, erectile dysfunction, diabetes, complication of diabetes, vasculitis, nephropathy, retinopathy, neuropathy, amyloidoses, atherosclerosis, peripheral vascular disease, myocardial infarction, congestive heart failure, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and Alzheimer's disease, especially diabetes and/or an inflammatory disorder.

Another aspect of the present invention relates to a method of diagnosing a RAGE-related disease or disorder as defined above, comprising the steps of:

- (a) contacting a sample obtained from a subject with the polypeptide or polypeptide complex or a binding molecule according to the present invention; and
- (b) detecting the amount of RAGE,

wherein an altered amount of RAGE receptor relative to a control is indicative of a RAGE-related disease or disorder.

The present invention also relates to diagnostic assays such as quantitative and diagnostic assays for detecting RAGE or RAGE levels with the polypeptides or binding of the present invention in cells and tissues or body fluids, including determination of normal and abnormal levels. Assay techniques that can be used to determine levels of a polypeptide or an antibody, in a sample derived from a host are well known to those of skill in the art. Such assay methods include radioimmunoassays, competitive-binding assays, Western Blot analysis and ELISA assays. Among these, ELISAs frequently are preferred. An ELISA assay initially comprises preparing an antibody specific to the polypeptide, particularly RAGE, preferably a monoclonal antibody. In addition, a reporter antibody generally is prepared which binds to the monoclonal antibody. The reporter antibody is attached to a detectable reagent such as radioactive, fluorescent or enzymatic reagent, such as horseradish peroxidase enzyme.

The invention is not limited to the particular methodology, protocols, and reagents described herein because they may vary. Further, the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only and is not intended to limit the scope of the present invention. As used herein and in the appended claims, the singular forms "a", "an", and "the" include plural reference unless the context clearly dictates otherwise.

Similarly, the words "comprise", "contain" and "encompass" are to be interpreted inclusively rather than exclusively.

Unless defined otherwise, all technical and scientific terms and any acronyms used herein have the same meanings as commonly understood by one of ordinary skill in the art in the field of the invention. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice of the present invention, the preferred methods, and materials are described herein.

The invention is further illustrated by the following example, although it will be understood that the examples are included merely for purposes of illustration and are not intended to limit the scope of the invention unless otherwise specifically indicated.

FIGURES:

Figure 1: Variable regions of light chain (left) and heavy chain (right) with CDRs.

Figure 2: k_a/k_d of antiRage Hybridomas tested with LP08062 (Rage) at 15 nM.

Figure 3: K_d ranges of selected antiRAGE monoclonal Antibodies

Figure 4: Inhibition of RAGE S100A6 interaction.

Figure 5: Biacore analysis of RAGE 513_LP08062 (top) and 501-4 RAGE-1 050908 b

EXAMPLES:

EXAMPLE 1: Generation and Identification of Antibodies

Generation and Identification of Antibodies has been achieved according to methods well known to a person skilled in the art. Such methods are disclosed in e.g. (i) Handbook of therapeutic antibodies Wiley-VCH, Weinheim; ISBN-10:3-527-31453-9; ISBN-13:978-3-527-31453-9; and/or in (ii) Therapeutic monoclonal antibodies: from

bench to clinic; ISBN: 978-0-470-11791-0; and/or in (iii) Current protocols in Immunology; John Wiley and Sons, Inc.; last updated 1 October 2009.

EXAMPLE 2: Selection of Advantageous Antibodies

Of the antibodies available "top 23" antibodies have been identified and selected based on

- the binding constants ($KD \leq 1.0 \text{ E-9 M}$ and $k_{off} \leq 2.0 \text{ E-3 s-1}$) and
- Cross species reactivity with rat, mouse & Cyno sRAGE

The following amino acid sequences for variable regions of anti-rage monoclonal antibodies have been determined:

Protein 56 RAGE-1

VL 56: variable region for light chain; entire molecule length: 107 aa; SEQ ID NO: 1

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq invawyqqkp gqspkaliys

51 asyrysgvpd rftgsgsgtd ftliisnvqs edlaeyfcqq ynnyptrfgg

101 gtleik

VH 56: variable region for heavy chain; entire molecule length: 115 aa; SEQ ID NO: 24

1 qvqlqqsgpe lvkpgasvri sckasgytft syfihwvkqr pgqglewigw

51 iypgnvntky nekfkdkatl tadkssstay mqlsnltted savyfcvrgq

101 lgdywgqgit ltvss

Protein 95 RAGE-1

VL 95: variable region for light chain; entire molecule length: 109 aa; SEQ ID NO: 2

1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhltglt

51 ggtnnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtedelaiyfc alwysnhwvf

101 gggtkltvl

VH 95: variable region for heavy chain; entire molecule length: 115 aa; SEQ ID NO: 25

1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige

51 snpsngrtny nekfkdkatl tvdkssstay mqlssltted savyycarap

101 yygfdywgqg tltvss

Protein 130 RAGE-1

VL 130: variable region for light chain; entire molecule length: 106 aa; SEQ ID NO: 3

1 qivltqspai msaspgekvt mtcsasssvs ymhwyqqksg tspkrwisdt

5 51 sklasgvpar fsgsgsgtsy sltissmeae daatyycqqw ssnppftggg

101 tkleik

VH 130: variable region for heavy chain; entire molecule length: 119 aa; SEQ ID NO: 26

1 evqlvesggg lvkpggskl scaasgffs syvmswvrqs pekrlewvae

51 issggsytyy pdvtgrfti srdndkntly lemsslrsed tamyycarpp

10 101 ygkdamdywg qgtsvtvss

Protein 140 RAGE-1

VL 140: variable region for light chain; entire molecule length: 108 aa; SEQ ID NO: 4

1 qivltqspai msaspgekvt iscsasssvs ymywyqqkpg sspkpwiyrt

15 51 snlasgvpar fsgsgsgtsy sltissmeae daatyycqy hsypmytfg

101 ggkleik

VH 140: variable region for heavy chain; entire molecule length: 121 aa; SEQ ID NO: 27

1 qvqlqqpgae lvkpgasvrl sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewige

51 inpsngrtny nekfkskatl tvdkssstay mqlssltted savyycardg

20 101 lgyrpiamdy wgqgtsvtvs s

Protein 152 RAGE-1

VL 152: variable region for light chain; entire molecule length: 110 aa; SEQ ID NO: 5

1 divltqspas lavslgqrat iscrasksvg tsdssymhwy qqkpggppkl

25 51 liylasnles gvparfsgsg sgtdfnlh pveedaaty ycqhsrelyt

101 fggtkleik

VH 152: variable region for heavy chain; entire molecule length: 115 aa; SEQ ID NO: 28

1 dvqlqesgpd lvkpsqslsl tctvtgysit sgyswhwirq fpgnklewmg

51 yihysgstny npslksrissi trdtsknqff lqlnsvtted tatyycargg

30 101 dfaywgqgtl vtvsa

Protein 158 RAGE-1

VL 158: variable region for light chain; entire molecule length: 113 aa; SEQ ID NO: 6

1 sdvvtqtpl slpvnigdqa sisckstksl lnsdgftyld wylqkpgqsp

51 qlliylvsnr fsgvpdrfsg sgsgtdftlk isrveadlg vyycfqsnyl

101 pltfggggtkv eik

VH 158: variable region for heavy chain; entire molecule length: 119 aa; SEQ ID NO: 29

1 qiqlvqsgpe lkkpgetvki sckasgytft dysmhwwkqa pgkgkwmwgw

5 51 intetgepty addfkgrfaf sletsastay llinnikted tatyfcardy

101 lyyyamdywg qgtsvtvss

Protein 164 RAGE-1

VL 164: variable region for light chain; entire molecule length: 107 aa; SEQ ID NO: 7

10 1 nivmtqspks msmsvgervt lsckasenvg tyvswyqqkp eqspklliyyg

51 asnrytgvpd rftgsgsatd fltissvqa edladyhcgq sytypytfgg

101 gtleik

VH 164: variable region for heavy chain; entire molecule length: 116 aa; SEQ ID NO: 30

1 qvqlqqpgse lvrpgasvkl sckasgytft nywmhwwkqr pgqglewign

15 51 iypgsgstny dekfkskatl tvdtssstay mqlssltted savyyctlr

101 rgiaiywgqgt lvtvsa

Protein 166 RAGE-1

VL 166: variable region for light chain; entire molecule length: 112 aa; SEQ ID NO: 8

20 1 nimmtqspss lavsagekvt msckssqsvl yssnqknyla wyqqkpgqsp

51 klliywastr esgvpdrftg sgsgtdftlt issvqaedla vyychqylss

101 ytfggggtkle ik

VH 166: variable region for heavy chain; entire molecule length: 119 aa; SEQ ID NO: 31

1 qvqlqqsgpe lvkpgtsvri sckasgytft syyihwwkqr pgqglewigw

25 51 iypgnvitny hekfkkgasl tadsststay mqlssltted savyfcared

101 pfaywgqgtl vtvsa

Protein 173 RAGE-1

VL 173: variable region for light chain; entire molecule length: 107 aa; SEQ ID NO: 9

30 1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvwyyqqkp gqspkaliys

51 asyrysgvpd rftgsgsgtd fltisnvqs edlaeyfcqq ynsypltfga

101 gtleik

VH 173: variable region for heavy chain; entire molecule length: 120 aa; SEQ ID NO: 32

1 evkleesggg lvqpggsmkl scvasgffs nywmnwvrqs pekglewvae

51 irlksnnyat hyaesvkgrf tisrddskss vylqmndlra edpgiyycir
101 dygnyamdhw gqgtsvtvss

Protein 183 RAGE-1

5 VL 183: variable region for light chain; entire molecule length: 107 aa; SEQ ID NO: 10

1 nivmtqspks msmsvgervt lsckasenvg tyvswyqqkp eqspklliyyg
51 asnrytgvpd rftgsgsatd fltissvqa edladyhcgq syspytfgg
101 gtleik

VH 183: variable region for heavy chain; entire molecule length: 116 aa; SEQ ID NO: 33

10 1 evqlqqsgtv larpgasvkm sckasgysft sywmhvwkqr pgqglewiga
51 ifpgnsdttt nqkfkkgakl tavtsastay melssltnd savytctglr
101 rgfpywgqgt lvtvsv

Protein 184 RAGE-1

15 VL 184: variable region for light chain; entire molecule length: 111 aa; SEQ ID NO: 11

1 divltqspas lavslgqrat iscrasksvs tsgysymhwy qqkpgqppkl
51 liylashles gvparfsgsg sgtdfslnih pveedaaty ycqhsrelpw
101 tfgggtklei k

VH 184: variable region for heavy chain; entire molecule length: 120 aa; SEQ ID NO: 34

20 1 qvqlqqsgae lvrpgtskvk sckasgyaft nyliewvkqr pgqglewigm
51 inpgsggttny nekfkkgatl tadkssstay mqlssltdd savyfcargr
101 gghyryfdvw gagttvtvss

Protein 210 RAGE-1

25 VL 210: variable region for light chain; entire molecule length: 110 aa; SEQ ID NO: 12

1 qavvtqesal ttpgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli
51 ggtnnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtedeaiyfc alwysnhfwv
101 fgggtklvtl

VH 210: variable region for heavy chain; entire molecule length: 119 aa; SEQ ID NO: 35

30 1 hseiqlqqtg pelvkpgasv kiskcasgys ftdyimvwvk qshgkslewi
51 gtinpyygst synlkfkgka tltdkssst anmqlnslts edsavyycar
101 lrllyamdywg qgtsvtvss

Protein 240 RAGE-1

VL 240: variable region for light chain; entire molecule length: 113 aa; SEQ ID NO: 13

1 sdvvtqtpl slpvsigdqa sisckstksl lnsdgftyld wylqkpgqsp

51 qllylvsnr fsgvpdsfsg sgsgtdftlk isrveaedlg vyycfqsnyf

101 pltfgggttl eik

5 VH 240: variable region for heavy chain; entire molecule length: 119 aa; SEQ ID NO: 36

1 qqlvqsgpe lkkpgetvki sckasgytft dysmhwwkqa pgkgkwmwgw

51 intetgepty addfkgrfaf sletsastay lqinnlkned tatyfcardy

101 lyyyamdywg qgtsvtvss

10 Protein 250 RAGE-1

VL 250: variable region for light chain; entire molecule length: 107 aa; SEQ ID NO: 14

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvwyyqqkp gqspkaliys

51 asyrysgvpd rftsgsgtd fltisnvqs edlaeffcqq ynsypltfga

101 gtklelk

15 VH 250: variable region for heavy chain; entire molecule length: 120 aa; SEQ ID NO: 37

1 evkleesggg lvqpggsmkl scvasgftfs nywmnwvrqs pekglewvae

51 irksnnyat hyaesvkgrf tisrddskss vylqmnnlra edtgiyfcir

101 dygnyamdyw ggtsvtvss

20 Protein 253 RAGE-1

VL 253: variable region for light chain; entire molecule length: 113 aa; SEQ ID NO: 15

1 divmsqspss lavsvgekv msckssqtl yssnqknyla wyqqkpgqsl

51 klliywastr esgvpdrfag sgsgtdftlt issvkaedla vyyccqyfyg

101 pytfgggtkl eik

25 VH 253: variable region for heavy chain; entire molecule length: 118 aa; SEQ ID NO: 38

1 qvqlqqsgpe lvkpgasvri sckasgytft dyvihwwkqr pgqglewigw

51 iypgnvitky nekfkgtatl tdkssstay mqlssltted savyfcaryd

101 ydyamdywgq gtsvtvss

30 Protein 259 RAGE -1

VL 259: variable region for light chain; entire molecule length: 109 aa; SEQ ID NO: 16

1 qavvtqesal ttpgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli

51 ggtnnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtdeaiyfc alwysnhwvf

101 gggtkltl

VH 259: variable region for heavy chain; entire molecule length: 117 aa; SEQ ID NO: 39

1 qvqlqqsgae lvrpgtsvkv sckasgyaft nylidwvnqr pgqglewign

51 inpgsggtny nekftkatl tdkssstay mqlssltedd savyfcarr

101 vdtmdywgqg tsvtvss

5

Protein 283 RAGE-1

VL 283: variable region for light chain; entire molecule length: 109 aa; SEQ ID NO: 17

1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhltgli

51 rgttnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtedaifyc alwysnhwvf

10

101 gggtklvtl

VH 283: variable region for heavy chain; entire molecule length: 118 aa; SEQ ID NO: 40

1 qvqlqqsgae lvrpgtsvkv sckasgyaft nyliewvkqr pgqglewign

51 inpgsggtny serfkgkatl tdkssstay mqlssltedd savyfcasyr

101 ydggmdywgq gtsvtvss

15

Protein 316 RAGE-1

VL 316: variable region for light chain; entire molecule length: 111 aa; SEQ ID NO: 18

1 divltqspas lavslgqrat iscrasksvs isgysylhwn qqkpgqspkl

51 liylasnles gvparfsgsg sgtddftlnih pveeedaaty ycqhsrelpy

20

101 tfgggtklei k

VH 316: variable region for heavy chain; entire molecule length: 118 aa; SEQ ID NO: 41

1 qvqlqqsgpe lvrpgasvkm sckasgyftt sywmhvwkqr pgqglewigm

51 idpsnsetrl nqfkdkatl nvdkssntay mqlssltedd savyycarnf

101 ygsslrwga gttvtvss

25

Protein 326 RAGE-1

VL 326: variable region for light chain; entire molecule length: 108 aa; SEQ ID NO: 19

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs itckasqnvq tavawyqqkp gqspklliys

51 asnrytgvpd rftgsgsgtd fltisnmqs edladyfcqq yssyplltfg

30

101 agtklelk

VH 326: variable region for heavy chain; entire molecule length: 119 aa; SEQ ID NO: 42

1 evklvesggg lvkpggslkl scaasgfafs sydmswvrrt pekrlewat

51 issggsytsy pdsvqgrfti srdnarntly lqmsslrssed talyycassq

101 lppyamdywg qgtsvtvss

Protein 347 RAGE-1

VL 347: variable region for light chain; entire molecule length: 107 aa; SEQ ID NO: 20

1 diqmtqsssy lsvslggrvt itckasdrin ywlawyqqkp gnaprllisg

5 51 attletgvps rfsgsgsgkd ytlstslqt edvatyycqq ywstpytfgg

101 gtklelk

VH 347: variable region for heavy chain; entire molecule length: 118 aa; SEQ ID NO: 43

1 qvqlqqsgae lakpgasvkm scrasgytft dywmhwwkqr pgqglewigf

51 inpstvytey ipkfkdkatl tadkssstay mqlssltted savyycarsd

10 101 ggwyfdvwga gttvtvss

Protein 499 RAGE-1

VL 499: variable region for light chain; entire molecule length: 107 aa; SEQ ID NO: 21

1 divmtqshkf mstsvgdrvs itckasqdvsv tavawyqqkp gqspklliys

15 51 asyrytgvpd rftgsgsgtd fttissvqa edlavyyccq hyntprtfgg

101 gtkleik

VH 499: variable region for heavy chain; entire molecule length: 113 aa; SEQ ID NO: 44

1 evqlqqsgtv larpgasvkm sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewiga

51 iypgdsdtyy nqkfkkgakl tadvststay melssltted savyycrnw

20 101 dywgqgtltt vss

Protein 501-4 RAGE-1

VL 501-4: variable region for light chain; entire molecule length: 109 aa; SEQ ID NO: 22

1 qavvtqesal ttpgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli

25 51 ggtnnrapdv parfsgslig dkaaltitga qtadeaiyfc alwysnhwvf

101 gggtkltvl

VH 501-4: variable region for heavy chain; entire molecule length: 120 aa; SEQ ID NO:

45

1 evmlvdsggg lvkpggslkl scaasgftfr syamswwrqt pekrlewwat

30 51 issggsytyy pdsvrgrftt srdngkntly lqmsslrsted tamyycarhg

101 gnysawftyw gqgtlvtvsa

Protein 529 RAGE-1

VL 529: variable region for light chain; entire molecule length: 109 aa; SEQ ID NO: 23

1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli
 51 ggtnnrspgv parfsgslig dkaaltitga qtedeaiyfc alwysnhlvf
 101 gggtkltvl

VH 529: variable region for heavy chain; entire molecule length: 119 aa; SEQ ID NO: 46

5 1 hseiqlqqtg pelvkpgasv kisckasgys ftdyimlwvk qshgkslewi
 51 gninpyygst fynlkfkgka tltdkssst aymqlnslls edsavyycar
 101 sdywyfdvbwg agttvtvss

10 EXAMPLE 3: Characterization of Selected mAbs in Competition ELISA with S100A12 and S100A6

For the S100A12 Competition ELISA Assay wells have been coated with S100A12 at 0.5 µg/well. Thereafter, RAGE-Fc at 10 µg/mL and competing mAb at 10 µg/mL were
 15 pre-incubated at room temperature for 30 min. The mixture was transferred into S100A12-coated plates and incubated under agitation at room temperature for 2 hours. Bound RAGE-Fc was detected with anti-hIgG Fc-specific-POD using TMB (3, 3', 5, 5'-Tetramethylbenzidine) at 450 nm. None of the 27 antibody tested showed antagonist activity on RAGE-Fc / S100A12 interaction.

20

For the S100A6 Competition ELISA Assay wells have been coated with S100A6 at 0.5 µg/well. Thereafter, RAGE-Fc at 10 µg/mL and competing mAb at 10 µg/mL have been pre-incubated at room temperature for 30 min. The mixture was transferred into S100A6
 -coated plates and incubated under agitation at room temperature for 2 hours. Bound
 25 RAGE-Fc was detected with anti-hIgG Fc-specific-POD using TMB (3, 3', 5, 5'-Tetramethylbenzidine) at 450 nm. It could be shown that 7 of 27 antibodies were able to disrupt RAGE-Fc/S100A6 interaction (15-35% inhibition).

For 5 mAbs (showing an inhibitory effect >20%; LP08103; LP08104; LP08105; LP08108
 30 and LP08122D) dose-dependency of inhibition of RAGE-S100A6 binding (IC₅₀) was tested. For this, coating with S100A6 was carried out as detailed above. RAGE-Fc at 10µg/mL was incubetd with competing mAb (2-fold serial dilutions starting at 100 µg/ml at room temperature for 2 hours. Binding was detected by by anti IgG Fc-specific antibody peroxydase conjugate using TMB1 component HRP at 450 nm.

The following IC50 values were obtained for the antibodies tested (see also Fig. 4):

56 RAGE-1 (LP08103): IC50 = 1.16 [0.47; 2.80] µg/mL (7.73nM)

240 RAGE-1 (LP08108): IC50 = 6.66 [4.33; 10.20] µg/mL (44.4nM)

166 RAGE-1 (LP08122): IC50 = 8.33 [6.20; 11.20] µg/mL (55.5nM)

5 158 RAGE-1 (LP08105): IC50 = 6.79 [5.01; 9.21] µg/mL (45.3nM)

Control XT-M4 (LP08130): IC50 = 5.20 [3.18; 8.53] µg/mL (34.6nM)

No dose-effect obtained with 152 RAGE-1 (LP08104)

10 In summary, 4 mAbs disrupt hRAGE-S100A6 interaction with a maximum inhibitory effect of 50%.

EXAMPLE 4: Characterization of mAbs identified in Competition Assay

15 The competition assays have been performed according to operating procedures that are well known to a person skilled in the art. Such operating procedures are comprised within the handbooks as listed in example 1. The results of competition assays are compiled by table 1.

Table 1: Characteristics of mAbs identified in Competition Assay

	RAGE-S100B Interaction (IC50)	RAGE-HMGB1 Interaction (IC50)	RAGE-S100A6 Interaction (IC50)	RAGE-S100A12 Interaction	V domain	V-C1 domains	C2 domain	Human/Cyno /rat/mouse cross reactivity	Human/Cyno/ rat cross reactivity
158 RAGE-1 (LP08105)	+ 0.7 nM	+ 1.4 nM	+ 45.3nM	x	+	+	x	x	x
166 RAGE-1 (LP08122)	+ 0.8 nM	x	+ 55.5nM	x	x	+	x	x	x
240 RAGE-1 (LP08108)	+ 0.8 nM	+ 2.1 nM	+ 44.4nM	x	+	+	x	x	x
253 RAGE-1 (LP08127)	+ 0.7 nM	x	x	x	x	+	x	x	+
326 RAGE-1 (LP08137)	+ 0.6 nM	x	x	x	x	+	x	x	x
56 RAGE-1 (LP08103)	x	x	+ 7.7nM	x	x	x	+	+	+
152 RAGE-1 (LP08104)	x	x	+	x	+	+	x	x	x
164 RAGE-1 (LP08106)	x	x	+	x	x	x	+	x	+
173 RAGE-1 (LP08107)	x	x	+	x	+	+	x	x	x
XTM4 (LP08130)	+ 1.37 nM	+ 1.79 nM	+ 34.6nM	x	+	+	x		

Competition ELISA assay showed that

- 5 mAbs strongly block hRAGE-S100B interaction, namely
 - 158 RAGE-1 (LP08105) with a IC₅₀ = 0.109 [0.071; 0.166] µg/mL (0.72 nM)
 - 240 RAGE-1 (LP08108) with a IC₅₀ = 0.123 [0.073; 0.204] µg/mL (0.82 nM)
 - 5 166 RAGE-1 (LP08122) with a IC₅₀ = 0.128 [0.093; 0.176] µg/mL (0.85 nM)
 - 253 RAGE-1 (LP08127) with a IC₅₀ = 0.108 [0.082; 0.131] µg/mL (0.72 nM)
 - 326 RAGE-1 (LP08137) with a IC₅₀ = 0.097 [0.064; 0.148] µg/mL (0.64 nM)
 - XT-M4(LP08130) with a IC₅₀ = 0.208 [0.117; 0.368] µg/mL (1.37 nM)
- 2 mAbs block hRAGE-HMGB1 interaction namely
 - 10 158 RAGE-1 (LP08105) with a IC₅₀ = 0.290 [0.189; 0.447] µg/mL (1.39 nM)
 - 240 RAGE-1 (LP08108) with a IC₅₀ = 0.310 [0.270; 0.463] µg/mL (2.06 nM)
 - XT-M4 (LP08130) with a IC₅₀ = 0.272 [0.168 ; 0,439] µg/mL (1.79 nM)
- 4 mAbs disrupt hRAGE-S100A6 interaction, namely
 - 56 RAGE-1 (LP08103): IC₅₀ = 1.16 [0.47; 2.80] µg/mL (7.73 nM)
 - 15 240 RAGE-1 (LP08108) with a IC₅₀ = 6.66 [4.33; 10.20] µg/mL (44.4 nM)
 - 166 RAGE-1 (LP08122) with a IC₅₀ = 8.33 [6.20; 11.20] µg/mL (55.5 nM)
 - 158 RAGE-1 (LP08105) with a IC₅₀ = 6.79 [5.01; 9.21] µg/mL (45.3 nM)
 - XT-M4 (LP08130) with a IC₅₀ = 5.20 [3.18; 8.53] µg/mL (34.6 nM)

EXAMPLE 5: Characterization of mAbs in Biacore Assay

The assay is based on a capture assay using immobilized anti-mouse Fc IgG on CM5 chip. For immobilization of anti-Fc antibody HBS-EP was used as running buffer.

25 Standard amine coupling to a CM5 chip was carried out at a contact time of 11 min and a flow rate of 10 µl/min. 10mM Sodium Acetate pH 5.0 was used as immobilization buffer. The protein concentration (anti-mouse Fc, Biacore BR-1008-38) was 100 µg/mL.

For binding analysis SN anti-RAGE mAb diluted in running buffer at 1/10 (flow rate

30 5µl/min) and sRAGE (V-C1-C2) lot LP08062 diluted in running buffer at 15 nM (flow rate 50µl/min) was used as analyte and ligand, respectively (running buffer: HBS-P + BSA 12mg/mL + CM Dextran 12mg/mL and Regeneration solution: 10mM Glycine pH 1.7). Langmuir 1:1 analysis was used as fitting model. Results are summarized in Table 2.

Table 2: Human RAGE binding to immobilized anti-hRAGE mAbs

	BIAcore		
	kon	koff	K _D
56 RAGE-1	2.89E+06	5.39E-03	1.87E-09
95 RAGE-1	2.66E+06	1.23E-03	4.62E-10
130 RAGE-1	5.76E+06	1.36E-03	2.36E-10
140 RAGE-1	5.19E+06	1.57E-03	3.03E-10
152 RAGE-1	3.86E+06	2.65E-03	6.87E-10
158 RAGE-1	4.02E+06	2.53E-03	6.29E-10
164 RAGE-1	1.80E+06	2.03E-03	1.13E-09
166 RAGE-1	3.24E+06	7.58E-04	2.34E-10
173 RAGE-1	3.35E+06	2.27E-03	6.78E-10
183 RAGE-1	1.58E+06	2.73E-03	1.73E-09
184 RAGE-1	2.74E+06	1.63E-03	5.95E-10
210 RAGE-1	3.88E+06	1.07E-03	2.76E-10
240 RAGE-1	3.47E+06	7.69E-04	2.22E-10
250 RAGE-1	3.58E+06	1.99E-03	5.56E-10
253 RAGE-1	3.89E+06	1.99E-03	5.12E-10
259 RAGE-1	4.34E+06	2.24E-03	5.16E-10
283 RAGE-1	5.29E+06	1.96E-03	3.71E-10
298 RAGE-1	4.67E+06	2.42E-04	5.18E-11
316 RAGE-1	5.54E+06	1.77E-03	3.19E-10
326 RAGE-1	2.87E+06	1.71E-03	5.96E-10
347 RAGE-1	3.41E+06	2.27E-03	6.66E-10
400 RAGE-1	1.75E+06	3.14E-04	1.79E-10
499 RAGE-1	1.98E+06	1.57E-03	7.93E-10
501-4 RAGE-1	1.20E+06	1.03E-04	8.58E-11
513 RAGE-1	2.69E+06	1.58E-03	5.87E-10
529 RAGE-1	3.06E+06	1.69E-03	5.52E-10
544 RAGE-1	2.79E+06	1.58E-03	5.66E-10

Claims

- 5 1. A polypeptide or polypeptide complex comprising at least the two amino acid sequences or functionally active variants thereof, wherein the least the two amino acid sequences are
- SEQ ID NO:1 and SEQ ID NO:24,
 - SEQ ID NO:2 and SEQ ID NO:25,
 - 10 - SEQ ID NO:3 and SEQ ID NO:26,
 - SEQ ID NO:4 and SEQ ID NO:27,
 - SEQ ID NO:5 and SEQ ID NO:28,
 - SEQ ID NO:6 and SEQ ID NO:29,
 - SEQ ID NO:7 and SEQ ID NO:30,
 - 15 - SEQ ID NO:8 and SEQ ID NO:31,
 - SEQ ID NO:9 and SEQ ID NO:32,
 - SEQ ID NO:10 and SEQ ID NO:33,
 - SEQ ID NO:11 and SEQ ID NO:34,
 - SEQ ID NO:12 and SEQ ID NO:35,
 - 20 - SEQ ID NO:13 and SEQ ID NO:36,
 - SEQ ID NO:14 and SEQ ID NO:37,
 - SEQ ID NO:15 and SEQ ID NO:38,
 - SEQ ID NO:16 and SEQ ID NO:39,
 - SEQ ID NO:17 and SEQ ID NO:40,
 - 25 - SEQ ID NO:18 and SEQ ID NO:41,
 - SEQ ID NO:19 and SEQ ID NO:42,
 - SEQ ID NO:20 and SEQ ID NO:43,
 - SEQ ID NO:21 and SEQ ID NO:44,
 - SEQ ID NO:22 and SEQ ID NO:45, and/or
 - 30 - SEQ ID NO:23 and SEQ ID NO:46,
- wherein these sequences are arranged to allow for specific binding to the "receptor for advanced glycation endproducts" (RAGE).

2. The polypeptide or polypeptide complex of claim 1, wherein the functionally active variant of any of the sequences SEQ ID NO: 1 to 23 comprises the complementarity determining region L3 (CDR L3), preferably CDR L1, CDR L2 and CDR L3, of the respective sequence of SEQ ID NO: 1 to 23; and/or
5 wherein the functionally active variant of any of the sequences SEQ ID NO: 24 to 46 comprises the complementarity determining region H3 (CDR H3), preferably CDR H1, CDR H2 and CDR H3, of the respective sequence of SEQ ID NO: 24 to 46.

10 3. The polypeptide or polypeptide complex of claim 1 or 2,

i) wherein the amino acid sequence of SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22 and/or SEQ ID NO:23 or a functionally active variant thereof is a variable domain of a light chain (VL); and/or ii) wherein the amino acid sequence of SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45 and/or SEQ ID NO:46 or a functionally active variant thereof is a variable domain of a heavy chain (VH).

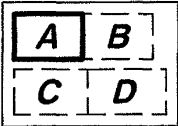
25 4. The polypeptide or polypeptide complex of any of claims 1 to 3, wherein the polypeptide or polypeptide complex is an antibody.

30 5. The polypeptide or polypeptide complex of claim 4, wherein the antibody is a monoclonal antibody, a chimeric antibody, a humanized antibody, a Fab, a Fab', a F(ab')₂, a Fv, a disulfide-linked Fv, a scFv, a (scFv)₂, a bivalent antibody, a bispecific antibody, a multispecific antibody, a diabody, a triabody, a tetrabody and/or a minibody..

6. The polypeptide or polypeptide complex of any of claims 1 to 5, wherein the polypeptide or polypeptide complex comprises a heavy chain immunoglobulin constant domain selected from the group consisting of: a human IgM constant domain, a human IgG1 constant domain, a human IgG2 constant domain, a human IgG3 constant domain, domain, a human IgG4 constant domain, a human IgE constant domain, and a human IgA constant domain.
7. The polypeptide or polypeptide complex of any of claims 1 to 6, wherein the functionally active variant
- a) is a functionally active fragment consisting of at least 60 %, preferably at least 70 %, more preferably at least 80 %, still more preferably at least 90 %, even more preferably at least 95 %, most preferably 99 % of an amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46;
 - b) is a functionally active variant having at least 60 %, preferably at least 70 %, more preferably at least 80 %, still more preferably at least 90 %, even more preferably at least 95 %, most preferably 99 % sequence identity to an amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46; or
 - c) consists of an amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46 and 1 to 50 additional amino acid residue(s), preferably 1 to 40, more preferably 1 to 30, even more preferably at most 1 to 25, still more preferably at most 1 to 10, most preferably 1, 2, 3, 4 or 5 additional amino acids residue(s).
8. The polypeptide or polypeptide complex of 7, wherein the functionally active variant is derived from the amino acid sequence of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46 of any of the SEQ ID NOS: 1 to 46 by one or more conservative amino acid substitution.
9. One or more nucleic acid(s) coding for the polypeptide or polypeptide complex according to any of claims 1 to 8.
10. The nucleic(s) of claim 9, wherein the nucleic acid(s) is/are located in a vector.
11. A cell producing an antibody as defined in any of claims 4 to 8.

12. A binding molecule capable of binding to RAGE and comprising the polypeptide or polypeptide complex according to any of claims 1 to 8,
13. A composition for use as a medicament, the composition comprising at least one polypeptide according to any of claims 1 to 8 and/or at least one nucleic acid according to claim 9.
14. The composition of claim 13 for treating a RAGE-related disease or disorder, preferably selected from the group consisting of sepsis, septic shock, listeriosis, inflammatory disease, including rheumatoid and psoriatic arthritis and intestinal bowel disease, cancer, arthritis, Crohn's disease, chronic acute inflammatory disease, cardiovascular disease, erectile dysfunction, diabetes, complication of diabetes, vasculitis, nephropathy, retinopathy, neuropathy, amyloidoses, atherosclerosis, peripheral vascular disease, myocardial infarction, congestive heart failure, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and Alzheimer's disease, especially diabetes and/or an inflammatory disorder.
15. A method of diagnosing a RAGE-related disease or disorder as defined in claim 13, comprising the steps of:
- (a) contacting a sample obtained from a subject with the polypeptide or polypeptide complex according to any of claims 1 to 7 or the binding molecule of claim 12; and
- (b) detecting the amount of RAGE,
- wherein an altered amount of RAGE receptor relative to a control is indicative of a RAGE-related disease or disorder.

Fig. 1(A)



WO 2011/042548

Variable regions of light chains with CDRs L1, L2 and L3 indicated:

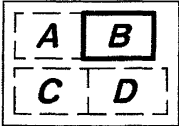
SEQ ID NO	1	2	4	5
	12345678901234567890123	<-----L-1----->	123456789012345	<-L-2->
1	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGI-----	NVAWYQQKPGQSPKALIY	SASYRYS
2	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHLEFTGLTG	GTNNRAP
3	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCS	SASSSVS-----	YMHWYQQKSGTSPKRWIS	DTSKLAS
4	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTISCS	SASSSVS-----	YMYWYQQKPGSSPKPWIY	RTSNLAS
5	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR	ASKSVGTSDDS--	YMHWYQQKPGQPPKLLIY	LASNLES
6	SDVVLQTPLSLPVPNIGDQASIS	CKSTKSLNSDGFT-	YLDWYLQKPGQSPQLLIY	LVSNRFS
7	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSC	KASENVG-----	TYVSWYQQKPEQSPKLLIY	GASNRYT
8	NIMMTQSPSSSLAVSAGEKVTMS	CKSSQSVLYSSNQKNYLAWY	QQKPGQSPKLLIY	WASTRES
9	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGT-----	NVAWYQQKPGQSPKALIY	SASYRYS
10	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSC	KASENVGT-----	YVSWYQQKPEQSPKLLIY	GASNRYT
11	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR	ASKSVSTSGYS--	YMHWYQQKPGQPPKLLIY	LASHLES
12	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHLEFTGLIG	GTNNRAP
13	SDVVLQTPLSLPVSIGDQASIS	CKSTKSLNSDGFT-	YLDWYLQKPGQSPQLLIY	LVSNRFS
14	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGT-----	NVAWYQQKPGQSPKALIY	SASYRYS
15	DIVMSQSPSSSLAVSVGEKVTMS	CKSSQTLLYSSNQKNYLAWY	QQKPGQSLKLLIY	WASTRES
16	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHLEFTGLIG	GTNNRAP
17	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHLEFTGLIR	GTNNRAP
18	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR	ASKSVSISGYS--	YLHWNQQKPGQSPKLLIY	LASNLES
19	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGT-----	AVAWYQQKPGQSPKLLIY	SASNRYT
20	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTIT	CKASDRINY-----	WLAWYQQKPGNAPRLIS	GATTLET
21	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSVTC	KASQDVST-----	AVAWYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT
22	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHLEFTGLIG	GTNNRAP
23	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHLEFTGLIG	GTNNRSP

1/9

PCT/EP2010/065124

000002

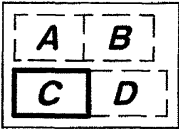
Fig. 1(B)



Variable regions of light chains with CDRs L1, L2 and L3 indicated:

6	7	8	9	1	1	SEQ ID NO
34567890123456789012345678901234				0	1	678901234567
GVPDRFTGSGSGTDFTLIIISNVQSEDLAEYFC				Q	Q	1
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC				ALWYS	--YPR	2
GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC				Q	Q	3
GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC				Q	Q	4
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC				Q	Q	5
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC				F	Q	6
GVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHC				G	Q	7
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYC				H	Q	8
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFC				Q	Q	9
GVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHC				G	Q	10
GVPARFSGSGSGTDFTSLNIHPVEEEDAATYYC				Q	Q	11
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC				ALWYS	--NHFW	12
GVPDSFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC				F	Q	13
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEFFC				Q	Q	14
GVPDRFAGSGSGTDFTLTISVKAEDLAVYYC				Q	Q	15
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC				ALWYS	--NHWW	16
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC				ALWYS	--NHWW	17
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC				Q	Q	18
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFC				Q	Q	19
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAVYYC				Q	Q	20
DVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC				ALWYS	--NHWW	21
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC				ALWYS	--NHWW	22
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC				ALWYS	--NHLV	23

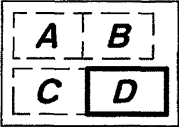
Fig. 1(C)



Variable regions of heavy chains with CDRs H1, H2 and H3 indicated:

SEQ ID	1	1	1	1	1	1
NO	1	2	3	4	5	6
	8901234567890123456789012	<----H1---->				56789012345678<----H2---->
24	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKAS	GYTFTS--YFIHVVKQRPQGQLEWIG				WIYPGNV--NTK
25	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKAS	GYTFTS--YWMHVVKQRPQGQLEWIG				ESNPSNG--RTN
26	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSKAAS	GFTFSS--YVMSWVRQSPKRLWVA				EISSGGS--YTY
27	QVQLQQPGAELVKPGASVRLSCKAS	GYTFTS--YWMHVVKQRPQGQLEWIG				EINPSNG--RTN
28	DVQLQESGPDLVKPSQSLTCTVT	GYSITSG--YSWHVIRQFPGNKLEWMC				YIHYSG--STN
29	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTD--YSMHVVKQAPGKGLKWMG				WINTETG--EPT
30	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKAS	GYTFTN--YWMHVVKQRPQGQLEWIG				NIYPGSG--STN
31	QVQLQQSGPELVKPGTSVRISCKAS	GYTFTS--YYIHVVKQRPQGQLEWIG				WIYPGNV--ITN
32	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCLVAS	GFTFSN--YWMNVVRQSPKGLWVA				EIRLKSNNYATH
33	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKAS	GYSFTS--YWMHVVKQRPQGQLEWIG				AIFPGNS--DTT
34	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCAS	GYAFTN--YLIEVVKQRPQGQLEWIG				MINPGSG--GTN
35	HSEIQLQQTGPPELVKPGASVKISCKAS	GYSFTD--YIMVVVKQSHGKSLEWIG				TINPYYG--STS
36	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTD--YSMHVVKQAPGKGLKWMG				WINTETG--EPT
37	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCLVAS	GFTFSN--YWMNVVRQSPKGLWVA				EIRLKSNNYATH
38	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKAS	GYTFTD--YYIHVVKQRPQGQLEWIG				WIYPGNV--ITK
39	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCAS	GYAFTN--YLIDVVNQRPGQLEWIG				VINPGSG--GTN
40	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCAS	GYAFTN--YLIEVVKQRPQGQLEWIG				VINPGSG--GTN
41	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTS--YWMHVVKQRPQGQLEWIG				MIDPSNS--ETR
42	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSKAAS	GFAFSS--YDMSWVRQTPEKRLWVA				TISSGGS--YTS
43	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKAS	GYTFTD--YWMHVVKQRPQGQLEWIG				FINPSTV--YTE
44	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKAS	GYTFTS--YWMHVVKQRPQGQLEWIG				AIYPGDS--DTY
45	EVMLVDSGGGLVKPGGSLKLSKAAS	GFTFRS--YAMSWVRQTPEKRLWVA				TISSGGS--YTY
46	HSEIQLQQTGPPELVKPGASVKISCKAS	GYSFTD--YIMLVVKQSHGKSLEWIG				NINPYYG--STF

Fig. 1(D)



WO 2011/042548

Variable regions of heavy chains with CDRs H1, H2 and H3 indicated:

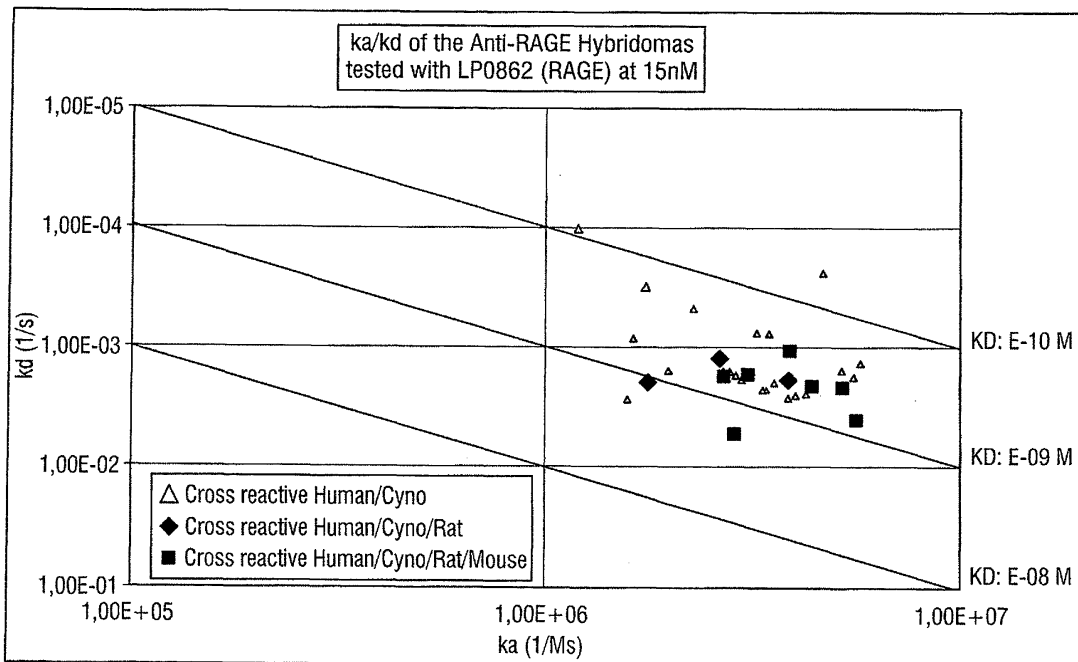
1	1	2	2	2	SEQ ID
8	9	0	1	4	NO
12345678901234567890123456789	<-----H-3----->	0123456789			
YNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSNLTSEDSAVYFCVRGGQL	-----	GDYWGQGITLTVSS			24
YNEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAPYYG	-----	FDYWGQGTTLTVSS			25
YPDTVTGRFTISRDNNDKNTLYLEMSSLRSEDTAMYYCARPPYGKDA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			26
YNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDGLGYRPIA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			27
YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARGGD	-----	FAYWGQGTTLVTVSA			28
YADDFKGRFAFSLETSASTAYLLINNLTEDTATYFCARDYLYYYA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			29
YDEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRLRRG	-----	IAYWGQGTTLVTVSA			30
YHEKFKGKASLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREDP	-----	FAYWGQGTTLVTVSA			31
YAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNDLRAEDPGIYYCIRDYGNYA	-----	MDHWGQGTSTVTVSS			32
YNQKFKGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTNEDSAVYYCTGLRRG	-----	FPYWGQGTTLVTVSV			33
YNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARGRGGHYRY	-----	FDVWGAGTTVTVSS			34
YNLKFKGKATLTVDKSSSTANMQLNSLTSEDSAVYYCARLRLYA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			35
YADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLTEDTATYFCARDYLYYYA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			36
YAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYFCIRDYGNYA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			37
YNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARYDYDYA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			38
YNEKFTGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARRVDT	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			39
YSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCASYRYDGG	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			40
LNQKFKDKATLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARNFYGSS	-----	LRVWGAGTTVTVSS			41
YPDSVQGRFTISRDNARNTLYLQMSLRSEDTALYYCASQLPPYA	-----	MDYWGQGTSTVTVSS			42
YIPKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSDGGWY	-----	FDVWGAGTTVTVSS			43
YNQKFKGKAKLTAVTSTSTAYMELSSLTNEDSAVYYCTRNW	-----	DYWGQGTTLTVSS			44
YPDSVRGRFTTSRDNGKNTLYLQMSLRSEDTAMYYCARHGGNYSAW	-----	FTYWGQGTTLVTVSA			45
YNLKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARSDYWY	-----	FDVWGAGTTVTVSS			46

4/9

PCT/EP2010/065124

600025

Fig. 2



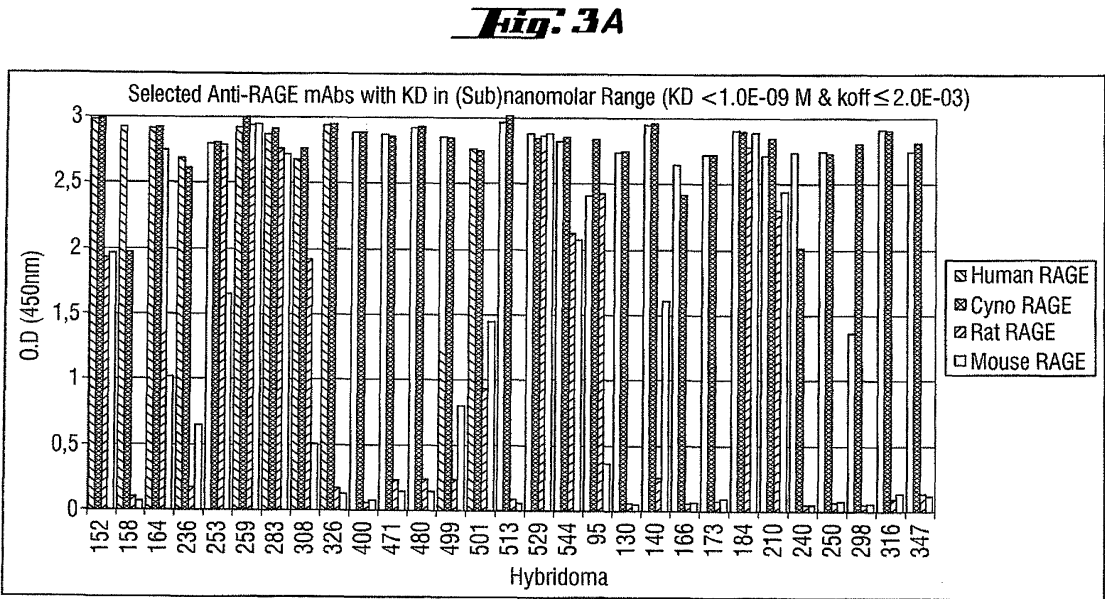


Fig. 3B

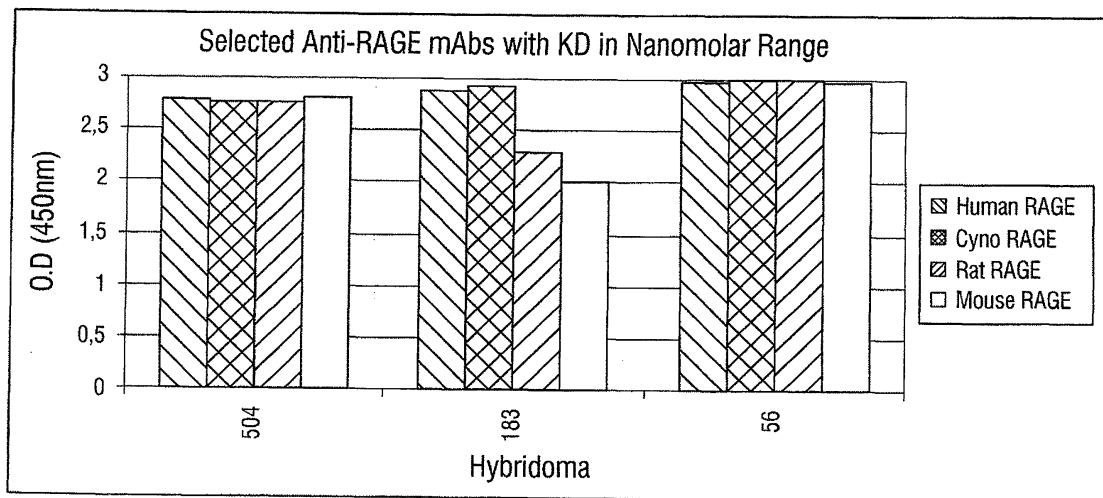
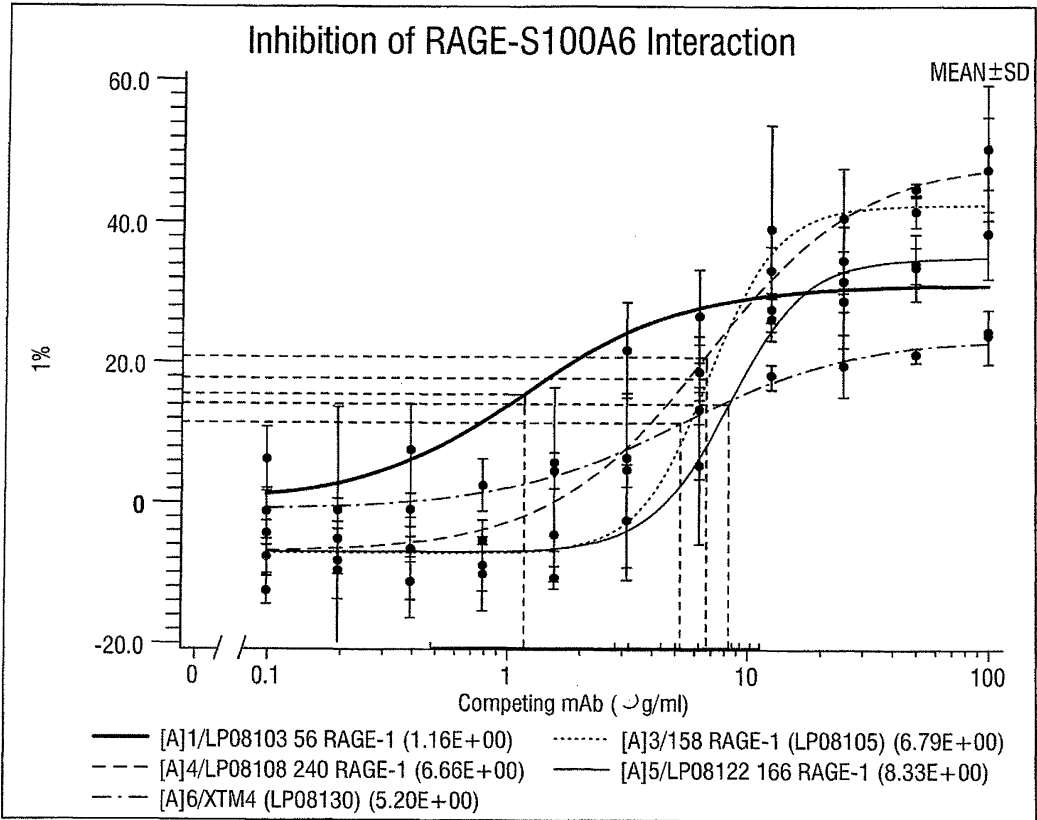
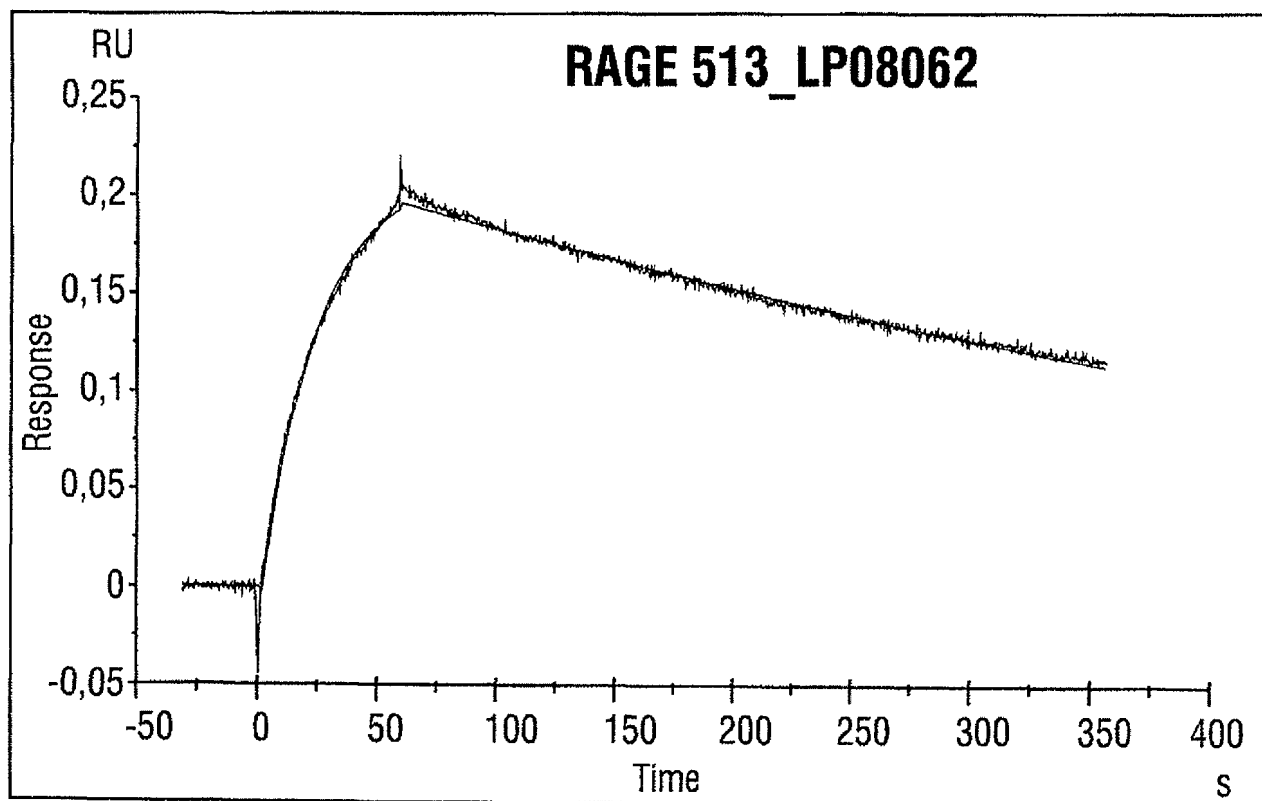
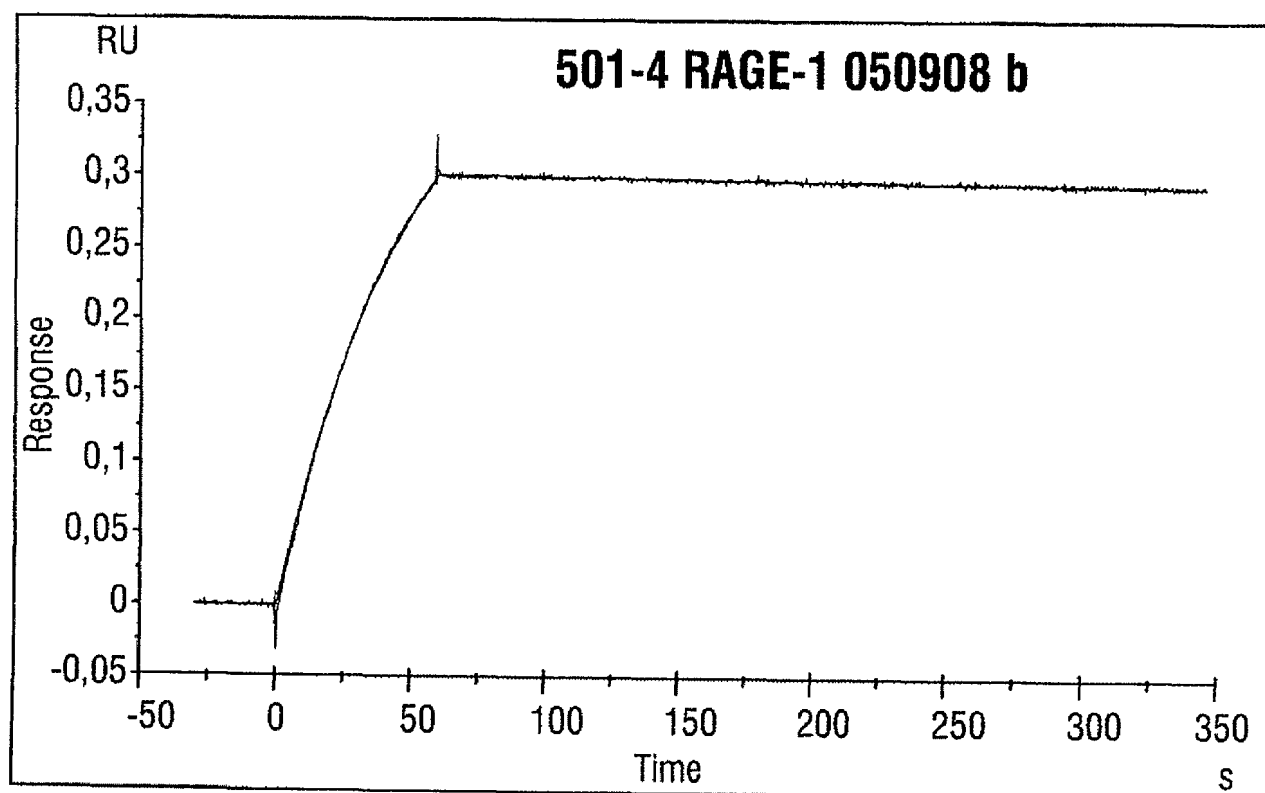


Fig. 4



9/9

**Fig. 5A****Fig. 5B**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/065124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28

ADD. A61K38/00

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)

A61K C07K

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

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

EPO-Internal, EMBASE, FSTA, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/109747 A2 (WYETH CORP [US]; CLANCY BRIAN [US]; PAULSEN JANET [US]; PICHE-NICHOLAS) 27 September 2007 (2007-09-27) the whole document	1-15
X	WO 2008/137552 A2 (MEDIMMUNE LLC [US]; MAO SU-YAU [US]; CHEN BO [US]; CHANG CHEW-SHUN [US]) 13 November 2008 (2008-11-13) the whole document	1-15
X	WO 97/39125 A1 (SCHERING AG [DE]) 23 October 1997 (1997-10-23) the whole document	1-15
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 2011

Date of mailing of the international search report

21/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Valcárcel, Rafael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/065124

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP 2 116 556 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; ABBOTT LAB [US]) 11 November 2009 (2009-11-11) the whole document	1,3-15
A	----- WO 2008/133851 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]; BOWDISH KATHERINE S [US]; XIN HONG [US]; YANT) 6 November 2008 (2008-11-06) the whole document	1-15
A	----- WO 2004/094475 A2 (EURO CELTIQUE SA [LU]; WANG BAIYANG [US]) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	1-15
A	----- DATABASE PROTEIN [Online] 17 September 2001 (2001-09-17), "kappa 1 immunoglobulin light chain variable region [Homo sapiens]", XP002589115, retrieved from NCBI Database accession no. AAD44142 the whole document	2
A	----- DATABASE PROTEIN [Online] 30 April 2004 (2004-04-30), "kappa 1 immunoglobulin light chain variable region [Homo sapiens]", XP002589116, retrieved from NCBI Database accession no. AAC97100 the whole document	2
A	----- WO 2007/147901 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; KJAERGAARD KRISTIAN [DK]; HANSEN JENS JACOB [DK]) 27 December 2007 (2007-12-27) sequence 62	2
A	----- RETTET MARC W ET AL: "Receptor editing occurs frequently during normal B cell development", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US LNKD- DOI:10.1084/JEM.188.7.1231, vol. 188, no. 7, 5 October 1998 (1998-10-05), pages 1231-1238, XP002292851, ISSN: 0022-1007 Clone 3-15C4 ----- -/--	2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/065124

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DENTON G ET AL: "Primary sequence determination and molecular modelling of the variable region of an antiMUC1 mucin monoclonal antibody", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 31A, no. 2, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 214-221, XP002207752, ISSN: 0959-8049, DOI: DOI:10.1016/0959-8049(94)00431-4 table 2(a) -----	2
A	CATON A J ET AL: "Structural and functional implications of a restricted antibody response to a defined antigenic region on the influenza virus hemagglutinin", EMBO JOURNAL, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 5, no. 7, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 1577-1587, XP002963047, ISSN: 0261-4189 Hybridoma H37/40. The sequence of the heavy chain variable region is shown on Figure 6. -----	2
A	MASON P ET AL: "Cloning and expression of a single-chain antibody fragment specific for foot-and-mouth disease virus", VIROLOGY, vol. 224, no. 2, 1996, pages 548-554, XP009145857, ISSN: 0042-6822 figure 1 -----	2
A	CN 101 054 416 A (CHEN ZHINAN [CN]) 17 October 2007 (2007-10-17) SEQ ID NO: 4 -----	2
A	WO 2007/102526 A1 (ONCOTHERAPY SCIENCE INC [JP]; UNIV TOKYO [JP]; NAKAMURA YUSUKE [JP]; N) 13 September 2007 (2007-09-13) SEQ ID NO: 16 -----	2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2010/065124

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.:
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 additional 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 an 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.:

1-15(partially)

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.:

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15(partially)

Subinvention 1: polypeptide comprising at least the two amino acid sequences SEQ ID NO: 1 and SEQ ID NO: 24 (corresponding to the variable domains of the light and heavy chains of a monoclonal antibody, respectively) or functionally active variants thereof, wherein the sequences are arranged to allow for specific binding to RAGE. Subject-matter related thereto. This is invention 1 in EP09290845.

Subinvention 2: as for subinvention 1 but for SEQ ID NO: 2 and SEQ ID NO: 25. This is invention 2 in EP09290845.

Subinvention 3: as for subinvention 1 but for SEQ ID NO: 6 and SEQ ID NO: 29. This is invention 6 in EP09290845.

Subinvention 4: as for subinvention 1 but for SEQ ID NO: 8 and SEQ ID NO: 31. This is invention 8 in EP09290845.

Subinvention 5: as for subinvention 1 but for SEQ ID NO: 13 and SEQ ID NO: 36. This is invention 13 in EP09290845.

Subinvention 6: as for subinvention 1 but for SEQ ID NO: 15 and SEQ ID NO: 38. This is invention 15 in EP09290845.

Subinvention 7: as for subinvention 1 but for SEQ ID NO: 19 and SEQ ID NO: 42. This is invention 19 in EP09290845.

2. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 3 and 26.

3. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 4 and 27.

4. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 5 and 28.

5. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 7 and 30.

6. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 9 and 32.

7. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 10 and 33.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 11 and 34.

9. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 12 and 35.

10. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 14 and 37.

11. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 16 and 39.

12. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 17 and 40.

13. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 18 and 41.

14. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 20 and 43.

15. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 21 and 44.

16. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 22 and 45.

17. claims: 1-15(partially)

As for subinvention 1 but for SEQ ID NOs: 23 and 46.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/065124

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007109747 A2	27-09-2007	AU 2007226861 A1	27-09-2007
		AU 2007226863 A1	27-09-2007
		CA 2638755 A1	27-09-2007
		CA 2646643 A1	27-09-2007
		EC SP088750 A	31-10-2008
		EP 2001907 A2	17-12-2008
		EP 2004694 A2	24-12-2008
		JP 2009529920 T	27-08-2009
		JP 2009530423 T	27-08-2009
		KR 20080113236 A	29-12-2008
		KR 20080110833 A	19-12-2008
		RU 2008134135 A	27-04-2010
		RU 2008137764 A	27-04-2010
		US 2007286858 A1	13-12-2007
		US 2007253950 A1	01-11-2007
		WO 2007109749 A2	27-09-2007
WO 2008137552 A2	13-11-2008	NONE	
WO 9739125 A1	23-10-1997	AU 2385597 A	07-11-1997
		US 5864018 A	26-01-1999
		ZA 9703247 A	02-12-1997
EP 2116556 A1	11-11-2009	AR 071698 A1	07-07-2010
		AU 2009245354 A1	12-11-2009
		CA 2723219 A1	12-11-2009
		WO 2009136382 A2	12-11-2009
		US 2010028359 A1	04-02-2010
WO 2008133851 A1	06-11-2008	US 2008008719 A1	10-01-2008
WO 2004094475 A2	04-11-2004	AR 046068 A1	23-11-2005
		AU 2004233006 A1	04-11-2004
		CA 2523244 A1	04-11-2004
		CL 8592004 A1	18-03-2005
		EP 1618134 A2	25-01-2006
		JP 2007525944 T	13-09-2007
		NZ 543690 A	30-04-2009
		US 2009081200 A1	26-03-2009
		US 2004229301 A1	18-11-2004
WO 2007147901 A1	27-12-2007	EP 2035456 A1	18-03-2009
		JP 2009541275 T	26-11-2009
		US 2009182127 A1	16-07-2009
CN 101054416 A	17-10-2007	NONE	
WO 2007102526 A1	13-09-2007	CA 2645125 A1	13-09-2007
		CN 101438167 A	20-05-2009
		EP 1991872 A1	19-11-2008
		JP 2009528507 T	06-08-2009
		KR 20090003308 A	09-01-2009
		RU 2008139098 A	10-04-2010
		US 2009155799 A1	18-06-2009

Listado de Secuencias
SEQUENCE LISTING

<110> Sanofi-Aventis
 <120> Polypeptides for binding to the "receptor for advanced glycation endproducts" as well as compositions and methods involving the same
 <130> DE2009/203
 <160> 51
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> variable region for light chain
 <400> 1

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 2
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for light chain

<400> 2

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
 35 40 45

Listado de Secuencias

Leu Thr Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 3
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for light chain

<400> 3

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 Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser
35 40 45

Asp Thr Ser Lys 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 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for light chain

<400> 4

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

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Listado de Secuencias

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn 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 Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Pro Met
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for light chain
<400> 5

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

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

Asp Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 6
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for light chain
<400> 6

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

Listado de Secuencias

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

Lys

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> variable region for light chain

<400> 7

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

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

Listado de Secuencias

<220>

<223> variable region for light chain

<400> 8

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable region for light chain

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

Listado de Secuencias

<210> 10
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> variable region for light chain

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

 <210> 11
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> variable region for light chain

 <400> 11
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser His Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

Listado de Secuencias

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

<210> 12
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for light chain

<400> 12

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 13
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for light chain

<400> 13

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

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn
 20 25 30

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

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

Pro Asp Ser Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
 65 70 75 80

Listado de Secuencias

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

Ser Asn Tyr Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 14
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> variable region for light chain

<400> 14

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 15
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> variable region for light chain

<400> 15

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

Listado de Secuencias

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

Pro Asp Arg Phe Ala Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 16

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable region for light chain

<400> 16

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
 35 40 45

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

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 17

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable region for light chain

<400> 17

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

Listado de Secuencias

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 18
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for light chain

<400> 18

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

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

<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for light chain

<400> 19

Listado de Secuencias

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable region for light chain

<400> 20

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

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Arg Ile Asn Tyr Trp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

Listado de Secuencias

<223> variable region for light chain

<400> 21

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Asn Thr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 22

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> variable region for light chain

<400> 22

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
 35 40 45

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

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 23

<211> 109

Listado de Secuencias

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable region for light chain

<400> 23

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

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

His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 24

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> variable region for heavy chain

<400> 24

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

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

Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Listado de Secuencias

Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 25

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

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

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

Gly Glu Ser Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Pro Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 26

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

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

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

Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Listado de Secuencias

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

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

Ala Arg Pro Pro Tyr Gly Lys Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain
<400> 27

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

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

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

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Tyr Arg Pro Ile Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain
<400> 28

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

Listado de Secuencias

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ala
115

<210> 29
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 29

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

Listado de Secuencias

<210> 30
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for heavy chain

<400> 30

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

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

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

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Leu Arg Arg Gly Ile Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ala
 115

<210> 31
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for heavy chain

<400> 31

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

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Ile Thr Asn Tyr His Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Listado de Secuencias

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

Ala Arg Glu Asp Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 32
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 32

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

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

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Arg Ala Glu Asp Pro Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ile Arg Asp Tyr Gly Asn Tyr Ala Met Asp His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 33

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

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

Listado de Secuencias

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

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

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Gly Leu Arg Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Val
 115

<210> 34
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for heavy chain

<400> 34

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

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Gly Gly His Tyr Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 35
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

Listado de Secuencias

<223> variable region for heavy chain

<400> 35

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

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

Asp Tyr Ile Met Val Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Thr Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Leu
 50 55 60

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Leu Arg Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 36

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> variable region for heavy chain

<400> 36

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Listado de Secuencias

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain
<400> 37

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

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

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain
<400> 38

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

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Listado de Secuencias

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 39

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

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

Leu Ile Asp Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 40

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

Listado de Secuencias

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 41

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

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

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

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Phe Tyr Gly Ser Ser Leu Arg Val Trp Gly Ala Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

Listado de Secuencias

<210> 42
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for heavy chain

<400> 42

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Ala Ser Ser Gln Leu Pro Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> variable region for heavy chain

<400> 43

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Thr Val Tyr Thr Glu Tyr Ile Pro 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

Listado de Secuencias

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

```
<210> 44
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 44

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

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser₈₅ Leu Thr Asn Glu Asp₉₀ Ser Ala Val Tyr Tyr₉₅ Cys

Thr Arg Asn Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr val Ser
100 105 110

Ser

<210>	45
<211>	120
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence

<220>
<223> variable region for heavy chain

<400> 45

Glu Val Met Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Listado de Secuencias

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Gly Asn Tyr Ser Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 46
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> variable region for heavy chain

<400> 46

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

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

Asp Tyr Ile Met Leu Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Leu
 50 55 60

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 47
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>

Listado de Secuencias

<223> motif after CDR-L3

<220>

<221> Variant

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = any amino acid

<400> 47

Phe Gly Xaa Gly

1

<210> 48

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> motif before CDR-H1

<220>

<221> Variant

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = any amino acid

<220>

<221> Variant

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = any amino acid

<220>

<221> Variant

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = any amino acid

<400> 48

Cys Xaa Xaa Xaa

1

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> motif before CDR-H2

<400> 49

Leu Glu Trp Ile Gly

1

5

<210> 50

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> motif after CDR-H3

<220>

<221> Variant

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = any amino acid

Listado de Secuencias

<400> 50

Trp Gly Xaa Gly
1

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> immunostimulatory substance

<400> 51

Lys Leu Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys
1 5 10

DE2009/203 WO

DESCRIPCIÓN

POLIPÉPTIDOS PARA UNIÓN AL "RECEPTOR PARA PRODUCTOS FINALES DE
5 GLICOSILACIÓN AVANZADA" ASÍ COMO COMPOSICIONES Y MÉTODOS QUE
IMPLICAN A LOS MISMOS

La presente invención se refiere a un polipéptido o complejo polipeptídico que
10 comprende al menos dos secuencias de aminoácidos dispuestas de tal modo que
permiten la unión específica al "receptor para productos finales de glicosilación
avanzada" (RPFGA), uno o más ácido(s) nucleico(s) que codifica(n) el polipéptido o
complejo polipeptídico, una célula que produce un anticuerpo contra RPFGA, una
composición farmacéutica que comprende al menos un polipéptido o ácido nucleico
15 como se ha definido anteriormente, opcionalmente para tratar una enfermedad o
trastorno relacionado con RPFGA y un método para diagnosticar una enfermedad o
trastorno relacionado con RPFGA.

El receptor para productos finales de glicosilación avanzada (RPFGA) es un receptor
20 transmembrana de 35 kD de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que fue
caracterizado por primera vez en 1992 por Neeper y col. (Neeper y col., 1992, J. Biol.
Chem. 267: 14998 - 15004). Es un miembro multiligandos que se expresa en la
superficie celular y pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. El RPFGA
consta de una porción extracelular, una sola porción transmembrana y una cola
25 citosólica. La porción extracelular del receptor consta de un dominio de
inmunoglobulina de tipo V seguido de dos dominios de inmunoglobulina de tipo C. La
porción citosólica es la responsable de la transducción de señales y la porción
transmembrana mantiene ubicado el receptor en la membrana plasmática. El dominio
variable se une a los ligandos de RPFGA. El RPFGA también existe en una forma
30 soluble (sRPFGA).

El nombre del RPFGA proviene de su capacidad para unirse a los productos finales de
glicosilación avanzada (PFGA), un grupo heterogéneo de proteínas alteradas por
reacciones no enzimáticas, que se forman en estados hiperglicémicos prolongados. Sin

embargo, los PFGA pueden ser ligandos patogénicos meramente incidentales. Además de a los PFGA, el RPFGA también es capaz de unirse a otros ligandos y, por tanto, a menudo se le considera como un receptor reconocedor de estructuras. Sin embargo, el RPFGA es un receptor reconocedor de estructuras insólito pues se une a varias clases diferentes de moléculas endógenas produciendo diversas respuestas celulares, entre las que se incluyen la secreción de citocinas, el aumento del estrés oxidante celular, el sobrecrecimiento de neuritas y la migración celular. Los ligandos conocidos de RPFGA incluyen proteínas que tienen fibrillas de láminas β que son características de los depósitos de amiloides y de los mediadores pro-inflamatorios, incluyendo las S100/calgranulinas, el amiloide de suero (SAA) (forma fibrilar), la proteína β -amiloide ($A\beta$) y la proteína cromosómica 1 de caja-1 del grupo de movilidad elevada (HMGB-1, también conocida como anfoterina). Se ha demostrado que la HMGB-1 es un mediador tardío de la letalidad en dos modelos de sepsis murinos, y se cree que la interacción entre el RPFGA y ligandos tales como HMGB-1 desempeña un papel importante en la patogénesis de la sepsis y otras enfermedades inflamatorias.

El RPFGA se expresa en muchos tipos de células, por ejemplo en células endoteliales y de los músculos lisos, en macrófagos y linfocitos, en muchos tejidos diferentes que incluyen pulmón, corazón, riñón, músculo esquelético y cerebro. Hay aumento de la expresión en los estados inflamatorios crónicos tales como la artritis reumatoide y la nefropatía diabética.

Cierto número de trastornos humanos significativos están asociados a un aumento en la producción de ligandos para RPFGA o a un aumento en la producción del propio RPFGA. Debido a un incremento del nivel de ligandos de RPFGA en la diabetes o en otros trastornos crónicos, se ha planteado la hipótesis de que este receptor tiene un efecto causante en un abanico de enfermedades inflamatorias tales como las complicaciones de la diabetes, la enfermedad de Alzheimer e incluso algunos tumores.

Adicionalmente, el RPFGA ha sido vinculado a varias enfermedades crónicas, que se cree que son el resultado de un daño vascular. Se ha planteado la hipótesis de que la patogénesis incluye la unión de un ligando mediante la cual el RPFGA señala la activación del factor nuclear kappa B ($NF-\kappa B$). El $NF-\kappa B$ controla varios genes que están implicados en la inflamación. Es interesante que el propio RPFGA también es

regulado al alza por el NF- κ B. Para una afección dada, en la que se produce una gran cantidad de ligandos para RPFGA (por ejemplo, PFGA en la diabetes o proteína β amiloide en la enfermedad de Alzheimer) esto establece un ciclo de retroalimentación positiva, que conduce a la inflamación crónica. Se cree entonces que dicha afección crónica altera la micro- y la macro-vasculatura de un modo fatal que acaba produciendo daño en órganos o incluso el fallo orgánico. Las enfermedades que han sido vinculadas a RPFGA son muchas enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen la artritis reumatoide y psoriática y la enfermedad inflamatoria del intestino, cánceres, diabetes y nefropatía diabética, amiloidosis, enfermedades cardiovasculares, sepsis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética y enfermedad de Alzheimer.

No se dispone de agentes terapéuticos consistentemente eficaces para muchos de estos trastornos. Sería beneficioso disponer de tratamientos seguros y eficaces para dichos trastornos relacionados con RPFGA. Una estrategia incluye el uso de polipéptidos, por ejemplo anticuerpos, que se unen al RPFGA.

Sorprendentemente, ahora se han identificado una serie de anticuerpos monoclonales (mAbs, del inglés "monoclonal antibodies") que proporcionan características ventajosas. Particularmente, se han identificado anticuerpos monoclonales anti-RPFGA en base a un conjunto de datos experimentales que incluyen las constantes de unión, la reactividad cruzada, el mapeado de dominios y datos funcionales *in vitro* (ELISA competitivo). En base a los datos anteriores, se han seleccionado 23 mAbs que cumplen los siguientes criterios:

Constantes de unión $K_D \leq 1,0 \times 10^{-9} \text{ M}$ y $k_{\text{off}} \leq 2,0 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

Como bien saben los especialistas en la técnica, las características de unión de anticuerpos están mediadas por los dominios variables. Para la unión a un antígeno, es esencial que esté presente un dominio variable adecuado procedente de la cadena pesada y un dominio variable de acción conjunta procedente de la cadena ligera y que estén dispuestos de tal modo que permitan la acción conjunta. El dominio variable también se denomina región FV y es la región más importante para la unión a antígenos. Más específicamente, los bucles variables, tres en cada una de las cadenas

ligera (VL) y pesada (VH), son los responsables de la unión al antígeno. Estos bucles se denominan Regiones Determinantes de Complementariedad (CDR, del inglés). Los tres bucles se denominan L1, L2 y L3 para el VL y H1, H2 y H3 para el VH. Sin embargo, en la técnica se conoce una variedad de disposiciones diferentes de dominio variable procedente de la cadena pesada y de un dominio variable de acción conjunta procedente de la cadena ligera. Por lo tanto, la identificación de un dominio variable adecuado procedente de la cadena pesada y de un dominio variable de acción conjunta adecuado procedente de la cadena ligera es esencial para la presente invención. Por lo tanto, sus secuencias han sido identificadas para los 23 anticuerpos especificados anteriormente.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un polipéptido o complejo polipeptídico que comprende al menos las dos secuencias de aminoácidos o variantes funcionalmente activas de las mismas, en donde las al menos dos secuencias de aminoácidos son

- SEC ID N°: 1 y SEC ID N°: 24,
- SEC ID N°: 2 y SEC ID N°: 25,
- SEC ID N°: 3 y SEC ID N°: 26,
- SEC ID N°: 4 y SEC ID N°: 27,
- SEC ID N°: 5 y SEC ID N°: 28,
- SEC ID N°: 6 y SEC ID N°: 29,
- SEC ID N°: 7 y SEC ID N°: 30,
- SEC ID N°: 8 y SEC ID N°: 31,
- SEC ID N°: 9 y SEC ID N°: 32,
- SEC ID N°: 10 y SEC ID N°: 33,
- SEC ID N°: 11 y SEC ID N°: 34,
- SEC ID N°: 12 y SEC ID N°: 35,
- SEC ID N°: 13 y SEC ID N°: 36,
- SEC ID N°: 14 y SEC ID N°: 37,
- SEC ID N°: 15 y SEC ID N°: 38,
- SEC ID N°: 16 y SEC ID N°: 39,
- SEC ID N°: 17 y SEC ID N°: 40,

- SEC ID N°: 18 y SEC ID N°: 41,
- SEC ID N°: 19 y SEC ID N°: 42,
- SEC ID N°: 20 y SEC ID N°: 43,
- SEC ID N°: 21 y SEC ID N°: 44,
- SEC ID N°: 22 y SEC ID N°: 45, y/o
- SEC ID N°: 23 y SEC ID N°: 46,

en donde dichas secuencias están dispuestas para permitir la unión específica al "receptor para productos finales de glicosilación avanzada" (RPFGA).

10

De acuerdo con la presente invención, el polipéptido o complejo polipeptídico comprende al menos las dos secuencias de aminoácidos o variantes funcionalmente activas de las mismas tal como se han definido anteriormente. Las secuencias de las SEC ID N°: 1 a 23 son los dominios variables de las cadenas ligeras y las de las SEC ID N°: 24 a 46 son los dominios variables de las cadenas pesadas de los anticuerpos identificados (según se han determinado mediante análisis de secuencia). La SEC ID N° de un dominio variable de una cadena pesada correspondiente al dominio variable que prevalece de una cadena ligera se puede determinar sumando 23 a la SEC ID N° de dicho dominio variable de cadena ligera. Por ejemplo, la SEC ID N° del dominio variable de una cadena pesada correspondiente al dominio variable de una cadena ligera de SEC ID N°: 5 es la SEC ID N°: 28 (5 + 23).

20

Para la presente invención es esencial que el polipéptido o complejo polipeptídico comprenda las dos secuencias de aminoácidos de acción conjunta o las variantes funcionalmente activas de las mismas tal como se han definido anteriormente. Si están dispuestas de un modo adecuado, la disposición permite la unión específica a RPFGA. Hasta la fecha se han desarrollado o identificado una serie de formatos de anticuerpo diferentes. Cualquiera de ellos, o cualquier otra disposición adecuada, pueden usarse para el polipéptido o complejo polipeptídico de la presente invención, siempre que el formato de la disposición permita la unión específica a RPFGA.

25

30

Las dos secuencias, tal como se han definido anteriormente con las SEC ID N°, o las variantes de las mismas, pueden disponerse en un polipéptido o en un complejo peptídico. Si están dispuestas en un polipéptido, las dos secuencias pueden estar

conectadas mediante una secuencia ligando, preferiblemente un ligando peptídico, por ejemplo una proteína de fusión. Si están dispuestas en un complejo polipeptídico, dos o más polipéptidos son ligados unos a los otros mediante enlaces no covalentes que incluyen enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas. Las secuencias anteriores o las variantes funcionalmente activas de las mismas pueden constituir el polipéptido o el complejo polipeptídico, o pueden ser parte del mismo.

Un polipéptido (también conocido como proteína) es un compuesto orgánico constituido por α -aminoácidos dispuestos en una cadena lineal. Los aminoácidos en una cadena polimérica están unidos unos a otros mediante enlaces peptídicos entre los grupos carboxilo y amino de dos restos de aminoácido adyacentes. En general, el código genético especifica 20 aminoácidos estándares. Tras la síntesis, o incluso durante la misma, los restos de una proteína pueden ser modificados químicamente mediante modificación post-traducción, que altera las propiedades físicas y químicas, el plegamiento, la estabilidad, la actividad, y en definitiva la función de las proteínas.

Los polipéptidos o los complejos de los mismos tal como se han definido en la presente memoria reconocen selectivamente y se unen específicamente a RPFGA. El uso de los términos "selectivo" o "específico" en la presente memoria se refiere al hecho de que los polipéptidos descritos, o los complejos de los mismos, no muestran una unión significativa a otras especies que no sean RPFGA, excepto en aquellos ejemplos específicos en los que el polipéptido/complejo está suplementado para conferirle una especificidad distinta adicional a la de la porción de unión específica a RPFGA (como, por ejemplo, en moléculas bi-específicas o bi-funcionales en las que la molécula se diseña para unirse o efectuar dos funciones, en donde al menos una de las cuales es la unión específica a RPFGA). En realizaciones específicas, los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos se unen a RPFGA humano con una KD de $1,2 \times 10^{-6}$ o menos. En realizaciones específicas, los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos se unen a RPFGA humano con una KD de 5×10^{-7} o menos, de 2×10^{-7} o menos, o de 1×10^{-7} o menos. En realizaciones adicionales, los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos se unen a RPFGA humano con una KD de 1×10^{-8} o menos. En otras realizaciones, los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos se unen a RPFGA humano con una KD de 5×10^{-9} o menos, o de 1×10^{-9} o

menos. En realizaciones adicionales, los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos se unen a RPFGA humano con una KD de 1×10^{-10} o menos, una KD de 1×10^{-11} o menos, o una KD de 1×10^{-12} o menos. En realizaciones específicas, los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos no se unen a otras proteínas con las anteriores KDs.

KD se refiere a la constante de disociación obtenida a partir de la relación de kd (la velocidad de disociación de una interacción particular de proteína diana-molécula de unión; también denominada koff) a ka (la velocidad de asociación de la interacción particular de proteína diana-molécula de unión; también denominada Kon), o kd/ka que se expresa como concentración molar (M). Los valores de KD se pueden determinar usando métodos bien establecidos en la técnica. Un método preferido para determinar la KD de una molécula de unión es usando la resonancia de plasmón superficial, por ejemplo un sistema de biosensor tal como un sistema Biacore(TM) (GE Healthcare Life Sciences) (véase el Ejemplo 5 y la Tabla 2). En la Figura 2 y en el Ejemplo 2 se muestra otro método.

Se ha demostrado que los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos inhiben de forma dependiente con la dosis la interacción RPFGA/ligando (véase la Figura 4, Ejemplo 3 y 4 y la Tabla 1). Por consiguiente, los polipéptidos específicos de RPFGA o sus complejos pueden caracterizarse mediante su capacidad para contrarrestar la unión de ligando a RPFGA. La extensión de la inhibición mediante cualquier polipéptido específico de RPFGA o un complejo del mismo se puede medir cuantitativamente comparándola estadísticamente con un control, o mediante cualquier método alternativo disponible en la técnica. En realizaciones específicas, la inhibición es al menos aproximadamente un 10% de inhibición. En otras realizaciones, la inhibición es de al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ó 95 %.

El polipéptido o el complejo del mismo puede comprender también una variante funcionalmente activa de las anteriores secuencias. Una variante funcionalmente activa de la invención se caracteriza por presentar una actividad biológica similar a la mostrada por la proteína completa, incluyendo la capacidad de unirse a RPFGA, y opcionalmente la de inhibir RPFGA. La variante es funcionalmente activa en el contexto de la presente invención si la actividad (por ejemplo, la actividad de unión,

opcionalmente expresada como KD) de la variante constituye al menos el 10 %, preferiblemente al menos el 25 %, más preferiblemente al menos el 50 %, incluso más preferiblemente al menos el 70 %, aún más preferiblemente al menos el 80 %, especialmente al menos el 90 %, particularmente al menos el 95 %, lo más preferiblemente al menos el 99 % de la actividad del péptido/complejo sin alteración de la secuencia. Los métodos adecuados para determinar la actividad de unión a RPFGA se presentan en los Ejemplos. Una variante funcionalmente activa se puede obtener a través de un número limitado de sustituciones, eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos.

10

En una realización preferida de la presente invención, la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 1 a 23 comprende la región determinante de complementariedad L3 (CDR L3), preferiblemente CDR L1, CDR L2 y CDR L3, de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 1 a 23; y/o la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 24 a 46 comprende la región determinante de complementariedad H3 (CDR H3), preferiblemente CDR H1, CDR H2 y CDR H3, de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 24 a 46. En la realización más preferida, la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 1 a 23 comprende CDR L1, CDR L2 y CDR L3 de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 1 a 23; y la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 24 a 46 comprende CDR H1, CDR H2 y CDR H3 de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 24 a 46. Alternativamente, una de las secuencias puede ser SEC ID N°: 1 a 46 sin ninguna alteración de secuencia, y la otra puede ser una variante tal como se define en la presente memoria.

25

Se han descrito diferentes métodos para identificar CDRs en una secuencia de una región variable. Adicionalmente, se conoce una serie de programas de software que pueden ser usados para este propósito. Sin embargo, se aplicado el siguiente conjunto de reglas a las secuencias de SEC ID N°: 1 a 46 para identificar las CDRs de estas secuencias (véase también www.bioinf.org.uk; MacCallum y col., 1996, J. Mol. Biol. 262 (5): 732-745; Antibody Engineering Lab Manual, capítulo "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains", Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Las secuencias con CDRs indicadas se muestran en la Figura 1.

30

CDR-L1		
	Inicio	Aproximadamente en el resto 24
5	Resto anterior	siempre un Cys
	Resto posterior	siempre un Trp. Típicamente Trp-Tyr-Gln, pero también Trp-Leu-Gln, Trp-Phe-Gln, Trp-Tyr-Leu
	Longitud	de 10 a 17 restos
10	CDR-L2	
	Inicio	siempre 16 restos después del fin de L1
	Restos anteriores	generalmente Ile-Tyr, pero también Val-Tyr, Ile-Lys, Ile-Phe
	Longitud	siempre de 7 restos
15	CDR-L3	
	Inicio	siempre 33 restos después del fin de L2
	Resto anterior	siempre Cys
	Restos posteriores	siempre Phe-Gly-XXX-Gly (SEC ID N°: 47)
	Longitud	de 7 a 11 restos
20	CDR-H1	
	Inicio	Aproximadamente el resto 26 (siempre 4 después de un Cys)
	Restos anteriores	siempre Cys-XXX-XXX-XXX (SEC ID N°: 48)
25	Restos posteriores	siempre un Trp. Típicamente Trp-Val, pero también Trp-Ile, Trp-Ala
	Longitud	de 10 a 12 restos
	CDR-H2	
30	Inicio	siempre 15 restos después del fin de CDR-H1
	Restos anteriores	típicamente Leu-Glu-Trp-Ile-Gly (SEC ID N°: 49) pero existe una serie de variaciones
	Restos posteriores	Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala
	Longitud	de 9 a 12 restos

CDR-H3

Inicio	siempre 33 restos después del fin de CDR-H2 (siempre 2 después de un Cys)	
5 Restos anteriores	siempre Cys-XXX-XXX (típicamente Cys-Ala-Arg)	
Restos posteriores	siempre Trp-Gly-XXX-Gly	(SEC ID N°: 50)
Longitud	de 3 a 25 restos	

10 Tal como se ha detallado anteriormente, dentro de VH y VL existen regiones hipervariables que muestran la mayor variabilidad de secuencia entre un anticuerpo y otro, y regiones de estructura que son menos variables. El plegamiento junta las regiones hipervariables para formar los bolsillos de unión de antígeno. Estos sitios de contacto próximo entre el anticuerpo y el antígeno son la CDR del anticuerpo que

15 media en la especificidad del anticuerpo. Por consiguiente, son de particular importancia para la unión de antígenos. Aunque es preferible que la variante funcionalmente activa comprenda las tres CDR, se ha descubierto que para algunos anticuerpos la CDR-L3 y la CDR-H3 son suficientes para conferir especificidad. Por consiguiente, en una realización sólo es obligatoria la presencia de CDR-L3 y de CDR-

20 H3. En cualquier caso, las CDRs deben disponerse para permitir la unión específica al antígeno, en este caso RPFGA.

En una realización preferida de la presente invención, las CDRs (CDR-L3 y -H3; o CDR-L1, -L2, -L3, -H1, -H2 y -H3) se disponen en la estructura del dominio variable

25 prevalente, es decir L1, L2 y L3 en la estructura de VL y H1, H2 y H3 en la estructura de VH. Esto significa que las CDRs identificadas mediante cualquier método adecuado o mostradas en la Figura 1 pueden eliminarse de la vecindad mostrada y ser transferidas a otro (segundo) dominio variable, sustituyendo con ello las CDRs del segundo dominio variable. A modo de ilustración, las CDRs de la SEC ID N°: 1 y 24

30 pueden usarse para reemplazar las CDRs de la SEC ID N°: 2 y 27. Adicionalmente, se puede usar la estructura de un dominio variable que no se muestra en la Figura 1. En la técnica se conoce una variedad de dominios variables o de secuencias de anticuerpo que pueden ser usados para este fin. Por ejemplo, los dominios variables, en los que se insertan las CDRs de interés, pueden obtenerse a partir de cualquier dominio

variable humano de línea germinal o reordenado. Los dominios variables también pueden producirse sintéticamente. Las regiones CDR pueden introducirse en los respectivos dominios variables usando tecnología de ADN recombinante. Un medio mediante el cual se puede lograr esto se describe en Marks y col., 1992, Bio/Technology 10: 779-783. Un dominio pesado variable puede emparejarse con un dominio ligero variable para proporcionar un sitio de unión de antígeno. Adicionalmente, se pueden usar regiones independientes (por ejemplo, un dominio pesado variable solo) para unirse al antígeno.

10 Finalmente, en otra realización, las CDRs pueden transferirse a una vecindad de dominio no variable siempre que la vecindad disponga las CDRs de tal modo que se permita la unión específica a RPFGA.

15 En una realización preferida del polipéptido o complejo polipeptídico de la presente invención, la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 6, SEC ID N°: 7, SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 9, SEC ID N°: 10, SEC ID N°: 11, SEC ID N°: 12, SEC ID N°: 13, SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 17, SEC ID N°: 18, SEC ID N°: 19, SEC ID N°: 20, SEC ID N°: 21, SEC ID N°: 22 y/o SEC ID N°: 23 o una variante funcionalmente activa
20 de las mismas es un dominio variable de cadena ligera (VL).

Alternativa o adicionalmente, la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 24, SEC ID N°: 25, SEC ID N°: 26, SEC ID N°: 27, SEC ID N°: 28, SEC ID N°: 29, SEC ID N°: 30, SEC ID N°: 31, SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 34, SEC ID N°: 35, SEC ID N°: 36, SEC ID N°: 37, SEC ID N°: 38, SEC ID N°: 39, SEC ID N°: 40, SEC ID N°: 41, SEC ID N°: 42, SEC ID N°: 43, SEC ID N°: 44, SEC ID N°: 45 y/o SEC ID N°: 46 o una
25 variante funcionalmente activa de las mismas es un dominio variable de cadena pesada (VH).

30 En una realización preferida de la presente invención, el polipéptido o complejo polipeptídico es un anticuerpo.

Los anticuerpos naturales son proteínas globulares del plasma (~150 kDa) que también se conocen como inmunoglobulinas que comparten una estructura básica. Como tienen

5 cadenas de sacáridos añadidas a los restos de aminoácido, son glicoproteínas. La unidad funcional básica de cada anticuerpo es un monómero de inmunoglobulina (Ig) (que contiene solo una unida de Ig); los anticuerpos secretados también pueden ser diméricos, con dos unidades de Ig, como la IgA, tetraméricos con cuatro unidades de Ig, como la IgM de peces teleósteos, o pentamérico con cinco unidades de Ig, como la IgM de mamíferos. En la presente invención, los ejemplos de formatos adecuados incluyen el formato de anticuerpos naturales que incluyen los isotipos de anticuerpo conocidos como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

10 El monómero Ig es una molécula con forma de "Y" que consiste en cuatro cadenas polipeptídicas; dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas por enlaces de disulfuro entre restos de cisteína. Cada cadena pesada tiene aproximadamente 440 aminoácidos de longitud; cada cadena ligera tiene aproximadamente 220 aminoácidos de longitud. Las cadenas pesadas y ligeras
15 contienen cada una enlaces de disulfuro entre las cadenas que estabilizan su plegamiento. Cada cadena se compone de dominios estructurales denominados dominios de Ig. Estos dominios contienen aproximadamente 70-110 aminoácidos y se clasifican en diferentes categorías (por ejemplo, variable o V, y constante o C) según su tamaño y función. Tienen un pliegue característico de inmunoglobulina en el que dos
20 láminas beta crean una forma de "sándwich", permaneciendo juntas por interacciones entre cisteínas conservadas y otros aminoácidos cargados.

Hay cinco tipos de cadena pesada de Ig de mamífero, nombrados por las letras α , δ , ϵ , γ y μ . El tipo de cadena pesada presente define el isotipo del anticuerpo; estas cadenas
25 se encuentran en los anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente.

Las distintas cadenas pesadas difieren en tamaño y composición; α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos y δ aproximadamente 500 aminoácidos, mientras que μ y ϵ tienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cada cadena pesada tiene dos
30 regiones, la región constante (CH) y la región variable (VH). En una especie, la región constante es idéntica en todos los anticuerpos del mismo isotipo, pero es distinta en los anticuerpos de diferentes isotipos. Las cadenas pesadas γ , α y δ tienen una región constante compuesta por tres dominios Ig en tándem, y una región de bisagra que proporciona flexibilidad; las cadenas pesadas μ y ϵ tienen una región constante

compuesta por cuatro dominios de inmunoglobulina. La región variable de las cadenas pesadas difiere en los anticuerpos producidos por diferentes células B, pero es la misma para todos los anticuerpos producidos por una sola célula B o clon de célula B. La región variable de cada cadena pesada tiene aproximadamente 110 aminoácidos de longitud y está compuesta por un solo dominio Ig.

En los mamíferos, hay dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina que se nombran por las letras λ y κ . Una cadena ligera tiene dos dominios sucesivos: un dominio constante (CL) y un dominio variable (VL). La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. Cada anticuerpo contiene dos cadenas ligeras que siempre son idénticas; en los mamíferos solo hay presente un tipo de cadena ligera, κ o λ , por anticuerpo. Otros tipos de cadenas ligeras, tales como la cadena I, se dan en vertebrados inferiores como los condrictios y los teleósteos.

Además de los anticuerpos naturales, se han desarrollado formatos de anticuerpos artificiales que incluyen fragmentos de anticuerpos. Algunos de ellos se describen a continuación. Sin embargo, la presente invención también abarca cualquier otro formato de anticuerpo que comprenda o consista en el(los) anterior(es) polipéptido(s) y que permita la unión específica a RPFGA.

Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy similar, la propiedad única de un anticuerpo dado es determinada por las regiones variables (V), como se ha detallado anteriormente. Más específicamente, los bucles variables, tres en cada cadena ligera (VL) y tres en las pesadas (VH), son responsables de la unión al antígeno, es decir de su especificidad de antígeno. Estos bucles se denominan Regiones Determinantes de Complementariedad (CDR). Como las CDR de los dominios VH y VL contribuyen a lugar de aglutinamiento de antígenos, es la combinación de las cadenas pesadas y ligeras, y no las mismas por separado, lo que determina la especificidad final de antígeno.

Por consiguiente, el término "anticuerpo", tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier polipéptido que tenga una similitud estructural con un anticuerpo natural y que sea capaz de unirse específicamente a RPFGA, en donde la especificidad de unión está determinada por las CDRs de las SEC ID N°: 1 a 46, por ejemplo como

se muestra en la Figura 1. Por tanto, "anticuerpo" pretende referirse a una estructura derivada de inmunoglobulina con una unión específica a RPFGA que incluye, aunque sin limitación, un anticuerpo entero o de longitud completa, un fragmento de unión a antígeno (un fragmento derivado, física o conceptualmente, de una estructura de anticuerpo), un derivado de cualquiera de los anteriores, una molécula quimérica, una fusión de cualquiera de los anteriores con otro polipéptido, o cualquier estructura/composición alternativas que se una selectivamente a RPFGA y que opcionalmente inhiba la función de RPFGA. El anticuerpo puede ser cualquier polipéptido que comprenda al menos un fragmento de unión de antígeno. Los fragmentos de unión de antígeno consisten en al menos el dominio variable de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera, dispuestos de tal modo que ambos dominios juntos son capaces de unirse al antígeno específico.

Anticuerpos "completos" o de "longitud completa" se refieren a proteínas que comprenden dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L), interconectadas mediante enlaces de disulfuro, que comprenden: (1) en términos de las cadenas pesadas, una región variable y una región constante de cadena pesada que comprenden tres dominios, CH1, CH2 y CH3; y (2) en términos de las cadenas ligeras, una región variable de cadena ligera y una región constante de cadena ligera, que comprende un dominio, CL. Con respecto al término "anticuerpo completo", se entiende cualquier anticuerpo que tiene la estructura global de dominios de un anticuerpo natural (es decir, que comprende una cadena pesada de tres o cuatro dominios constantes y una cadena ligera de un dominio constante, así como los respectivos dominios variables), incluso aunque cada dominio pueda comprender modificaciones adicionales, tales como mutaciones, eliminaciones o inserciones, que no cambian la estructura global de dominios.

Un "fragmento de anticuerpo" también contiene al menos un fragmento de unión al antígeno tal como se ha definido anteriormente, y exhibe esencialmente la misma función y especificidad que el anticuerpo completo del que se deriva el fragmento. Una digestión proteolítica limitada con papaína escinde el prototipo Ig en tres fragmentos. Dos fragmentos aminoterminales idénticos, conteniendo cada uno una cadena L entera y aproximadamente media cadena H, son los fragmentos de unión a antígenos (Fab). El tercer fragmento, de similar tamaño pero que contiene la mitad carboxiterminal de

ambas cadenas pesadas con su unión de disulfuro entre cadenas, es el fragmento cristizable (Fc). El Fc contiene carbohidratos, sitios de unión al complemento y sitios de unión a FcR. La digestión limitada de pepsina produce un solo fragmento $F(ab')_2$ que contiene ambos fragmentos Fab y la región de bisagra, incluyendo la unión de disulfuro entre cadenas H-H. El $F(ab')_2$ es divalente para la unión a antígenos. La unión de disulfuro del $F(ab')_2$ puede escindirse para obtener Fab'. Además, las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras pueden fusionarse entre sí para formar un fragmento variable de una sola cadena (scFv).

Como la primera generación de anticuerpos de tamaño completo presentaba algunos problemas, muchos de los anticuerpos de la segunda generación sólo han consistido en fragmentos del anticuerpo. Los dominios variables (Fvs) son los fragmentos más pequeños con un dominio de unión de antígeno intacto que consiste en un VL y un VH. Dichos fragmentos, solo con los dominios de unión, pueden generarse mediante estrategias enzimáticas o mediante expresión de los fragmentos génicos relevantes, por ejemplo en células bacterianas y eucarióticas. Se pueden usar diferentes estrategias, por ejemplo el fragmento Fv solo o los fragmentos 'Fab' que comprenden uno de los brazos superiores de la "Y" que incluye Fv más los primeros dominios constantes. Normalmente estos fragmentos se estabilizan introduciendo un enlace de polipéptido entre las dos cadenas que da como resultado la producción de una única cadena Fv (scFv). Alternativamente, también se pueden usar fragmentos Fv unidos por disulfuro (dsFv). Los dominios de unión de los fragmentos se pueden combinar con cualquier dominio constante a fin de producir anticuerpos de longitud completa, o pueden fusionarse con otras proteínas y polipéptidos.

Un fragmento de anticuerpo recombinante es el fragmento de Fv de cadena única (scFv). en general, tiene una elevada afinidad por su antígeno y puede expresarse en una variedad de hospedantes. Éstas y otras propiedades hacen que los fragmentos scFv aplicables no solamente en medicina, sino que también tienen potencial en aplicaciones biotecnológicas. Tal como se ha detallado anteriormente, en el fragmento scFv los dominios VH y VL están unidos con un enlace de péptido flexible e hidrofílico, que mejora la expresión y la eficacia del plegamiento. Habitualmente se usan enlaces de aproximadamente 15 aminoácidos, entre los que el enlace $(Gly_4Ser)_3$ ha sido el usado más frecuentemente. Las moléculas de scFv podrían degradarse

proteolíticamente con facilidad, dependiendo del enlace usado. Con el desarrollo de técnicas de ingeniería genética estas limitaciones podrían prácticamente solventarse mediante una investigación dirigida a la mejora de la función y la estabilidad. Un ejemplo es la generación de fragmentos Fv estabilizados por disulfuros (o unidos por disulfuros) en los que el dímero VH-VL es estabilizado mediante un enlace de disulfuro entre cadenas. Las cisteínas se introducen en la interfase entre los dominios VL y VH, formando un puente de disulfuro, que mantiene unidos los dos dominios.

La disociación de scFvs da como resultado scFvs monoméricos, que pueden ser acomplejados para formar dímeros (diacuerpos), trímeros (triacuerpos) o agregados de mayor tamaño tales como TandAbs y Flexicuerpos.

Se pueden crear anticuerpos con dos dominios de unión a través de la unión de dos scFv con un único enlace de polipéptido (scFv)₂ o a través de la dimerización de dos monómeros (diacuerpos). Los diseños más sencillos son los diacuerpos que tienen dos dominios de unión a antígeno funcionales que pueden ser iguales, similares (diacuerpos bivalentes) o tener especificidad para antígenos distintos (diacuerpos bi-específicos). Estos anticuerpos bi-específicos permiten, por ejemplo, el reclutamiento de nuevas funciones efectoras (tales como células T citotóxicas) para las células diana, lo que los hace muy útiles para aplicaciones en medicina.

Recientemente se han desarrollado formatos de anticuerpos que comprenden cuatro dominios variables de cadenas pesadas y cuatro dominios variables de cadenas ligeras. Los ejemplos de éstos incluyen anticuerpos bi-específicos tetravalentes (TandAbs y Flexicuerpos, Affimed Therapeutics AG, Heidelberg, Alemania). Al contrario que un diacuerpo bi-específico, un TandAb bi-específico es un homodímero que consta de un solo polipéptido. Debido a las dos cadenas diferentes, un diacuerpo puede constituir tres dímeros diferentes de los cuales sólo uno es funcional. Por lo tanto, es más sencillo y más barato producir y purificar este producto homogéneo. Además, el TandAb normalmente presenta mejores propiedades de unión (posee el doble de sitios de unión) y una mejor estabilidad *in vivo*. Los flexicuerpos son una combinación de scFv con una estructura multimérica de diacuerpos que da como resultado una molécula multivalente con un elevado grado de flexibilidad para unir dos molécula que están bastante alejadas una de la otra sobre la superficie celular. Si hay presentes más

de dos dominios de unión a antígeno funcionales y si presentan especificidad por diferentes antígenos, el anticuerpo es multi-específico.

En resumen, las inmunoglobulinas específicas, en las que se pueden insertar
5 secuencias concretas descritas, o alternativamente formar parte esencial de las mismas, incluyen aunque sin limitación las siguientes moléculas de anticuerpo que constituyen realizaciones particulares de la presente invención: un Fab (fragmento monovalente con dominios variable ligero (VL), variable pesado (VH), constante ligero (CL) y constante pesado (CH1)), un F(ab')₂ (fragmento bivalente que comprende dos
10 fragmentos Fab unidos por un puente de disulfuro o alternativamente en la región bisagra), un Fv (dominios VL y VH), un scFv (un Fv de cadena única en el que VL y VH están unidos por un ligando, por ejemplo, un ligando peptídico), una molécula de anticuerpo bi-específica (una molécula de anticuerpo que comprende un polipéptido como el descrito en la presente memoria ligado a un segundo resto funcional que tiene
15 una especificidad de unión diferente a la del anticuerpo, que incluye, aunque sin limitación, otro péptido o proteína tal como un anticuerpo, o un ligando de receptor), un dímero Fv de cadena única, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo, un minicuerpo (un scFv unido a un CH3).

20 Determinadas moléculas de anticuerpo que incluyen, aunque sin limitación, Fv, scFv, moléculas de diacuerpo o anticuerpos de dominio (Domantis) pueden estabilizarse incorporando puentes de disulfuro para alinear los dominios VH y VL. Se pueden producir anticuerpos bi-específicos usando tecnologías convencionales, métodos
25 específicos que incluyen la producción por vía química o a partir de hibridomas híbridos y otras tecnologías que incluyen, aunque sin limitación, la tecnología BiTETM (moléculas que poseen regiones de unión a antígenos de especificidad diferente a la de un ligando peptídico) e ingeniería de tornillo-en-agujero.

Por consiguiente, el anticuerpo puede ser un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv
30 ligado a disulfuro, un scFv, un (scFv)₂, un anticuerpo bivalente, un anticuerpo bi-específico, un anticuerpo multi-específico, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo o un minicuerpo.

En otra realización preferida, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos mono-específicos que son idénticos debido a que son producidos por un tipo de células inmunes que son todas clones de una única célula parental. Un anticuerpo quimérico es un anticuerpo en el que al menos una región de una inmunoglobulina de una especie se fusiona a otra región de una inmunoglobulina de otra especie mediante ingeniería genética con el objetivo de reducir su inmunogenicidad. Por ejemplo, las regiones VL y VH murinas pueden fusionarse a la parte remanente de una inmunoglobulina humana. Un tipo particular de anticuerpos quiméricos son los anticuerpos humanizados. Los anticuerpos humanizados se producen mediante combinación del ADN que codifica las CDRs de un anticuerpo no humano con ADN productor de anticuerpos humanos. La construcción de ADN resultante puede usarse entonces para expresar y producir anticuerpos que normalmente no son tan inmunogénicos como el anticuerpo parenteral no humano o como un anticuerpo quimérico, puesto que solamente las CDRs son no humanas.

En una realización preferida de la presente invención, el polipéptido o complejo polipeptídico comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en: 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.

Tal como se ha detallado anteriormente en el contexto del anticuerpo de la presente invención, cada cadena pesada de un anticuerpo natural tiene dos regiones, la región constante y la región variable. Hay cinco tipos de cadena pesada de inmunoglobulina de mamífero: γ , δ , α , μ y ϵ , que definen clases de las inmunoglobulinas IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente.

Aquí existen cuatro subclases de IgG (IgG1, 2, 3 y 4) en humanos, denominadas en función de su abundancia en suero (siendo la IgG1 la más abundante). Incluso aunque hay aproximadamente un 95 % de similitud entre las regiones Fc de las subclases de IgG, la estructura de las regiones de bisagra es relativamente diferente. Esta región, entre los brazos de Fab (unión de antígeno fragmento) y los dos dominios carboxi-

terminales CH2 y CH3 de ambas cadenas pesadas, determina la flexibilidad de la molécula. El segmento de bisagra superior (hacia el extremo amino) permite una variabilidad del ángulo entre los brazos Fab (flexibilidad Fab-Fab) así como una flexibilidad rotacional de cada Fab individual. La flexibilidad de la región de bisagra inferior (hacia el extremo carboxi) determina directamente la posición de los brazos Fab respecto a la región Fc (flexibilidad Fab-Fc). La flexibilidad Fab-Fab y Fab-Fc dependiente de bisagra puede ser importante a la hora de activar funciones efectoras adicionales tales como la activación de complemento y la unión a receptor de Fc. Por consiguiente, la estructura de las regiones de bisagra proporciona a cada una de las cuatro clases de IgG su perfil biológico único.

La longitud y la flexibilidad de la región de bisagra varía entre las diferentes subclases de IgG. La región de bisagra de la IgG1 abarca los aminoácidos 216-231 y, puesto que es libremente flexible, los fragmentos Fab pueden rotar alrededor de sus ejes de simetría y moverse dentro de una esfera centrada en el primero de los dos puentes de disulfuro entre cadenas pesadas. La IgG2 tiene una bisagra más corta que la IgG1, con 12 restos de aminoácido y cuatro puentes de disulfuro. La región de bisagra de la IgG2 carece de un resto de glicina, es relativamente corta y contiene una hélice doble rígida de poli-prolina, estabilizada mediante puentes de disulfuro entre cadenas pesadas extra. Estas propiedades restringen la flexibilidad de la molécula de IgG2. La IgG3 difiere de las otras subclases en su región de bisagra extendida única (aproximadamente cuatro veces más larga que la bisagra de la IgG1), que contiene 62 aminoácidos (que incluyen 21 prolina y 11 cisteínas), que forman una hélice doble inflexible de poli-prolina. En la IgG3, los fragmentos de Fab están relativamente alejados del fragmento Fc, lo que proporciona a la molécula una mayor flexibilidad. La bisagra alargada de la IgG3 también es responsable de su mayor peso molecular en comparación con las otras subclases. La región de bisagra de la IgG4 es más corta que la de la IgG1 y su flexibilidad es intermedia entre la de la IgG1 y la de la IgG2.

En una realización preferida de la presente invención, la variante funcionalmente activa de cualquiera de las anteriores secuencias de SEC ID N°: 1 a 46 puede usarse en vez de la secuencia indicada. Por ejemplo, la variante puede definirse de tal modo que la variante

- 5 a) es un fragmento funcionalmente activo que consiste en al menos un 60 %, preferiblemente al menos un 70 %, más preferiblemente al menos un 80 %, aún más preferiblemente al menos un 90 %, incluso más preferiblemente al menos un 95 %, más preferiblemente un 99 % de una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46;
- 10 b) es una variante funcionalmente activa que tiene al menos un 60 %, preferiblemente al menos un 70 %, más preferiblemente al menos un 80 %, aún más preferiblemente al menos un 90 %, incluso más preferiblemente al menos un 95 %, más preferiblemente un 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46; o
- 15 c) consiste en una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46, y de a 50 resto(s) de aminoácido adicional(es), preferiblemente de 1 a 40, más preferiblemente de 1 a 30, incluso más preferiblemente como mucho de 1 a 25, aún más preferiblemente como mucho de 1 a 10, más preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5 resto(s) de aminoácido adicional(es).

El fragmento definido en a) se caracteriza por derivarse de cualquiera de las secuencias de SEC ID N°: 1 a 46 por una o más eliminaciones. La(s) eliminación(es) puede(n) ser en el extremo C, en el extremo y/o internas. Preferiblemente el fragmento se obtiene mediante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 eliminaciones, más preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, incluso más preferiblemente 1, 2 ó 3, aún más preferiblemente 1 ó 2, lo más preferiblemente 1 eliminación. El fragmento funcionalmente activo de la invención se caracteriza por presentar una actividad biológica similar a la mostrada por la proteína completa, incluyendo la capacidad de unirse a RPFGA, y opcionalmente la de inhibir RPFGA. En el contexto de la presente invención el fragmento de un antígeno es funcionalmente activo si la actividad del fragmento suma al menos el 10 %, preferiblemente al menos el 25 %, más preferiblemente al menos el 50 %, incluso más preferiblemente al menos el 70 %, aún más preferiblemente al menos el 80 %, especialmente al menos el 90 %, particularmente al menos el 95 %, más preferiblemente al menos el 99 % de la actividad del antígeno sin alteración de la secuencia. Los métodos adecuados para determinar la actividad de unión a RPFGA se presentan en los Ejemplos.

La variante definida en b) se caracteriza por derivarse de cualquiera de las secuencias de SEC ID N°: 1 a 46 mediante una o más modificaciones de aminoácidos que incluyen eliminaciones, adiciones y/o sustituciones. La(s) modificación(es) puede(n) ser en el extremo C, en el extremo y/o internas. Preferiblemente el fragmento se obtiene mediante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 eliminaciones, más preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, incluso más preferiblemente 1, 2 ó 3, aún más preferiblemente 1 ó 2, lo más preferiblemente 1 modificación. La variante funcionalmente activa de la invención se caracteriza por presentar una actividad biológica similar a la mostrada por la proteína completa, incluyendo la capacidad de unirse a RPFGA, y opcionalmente la de inhibir RPFGA. En el contexto de la presente invención el fragmento de un antígeno es funcionalmente activo si la actividad del fragmento suma al menos el 10 %, preferiblemente al menos el 25 %, más preferiblemente al menos el 50 %, incluso más preferiblemente al menos el 70 %, aún más preferiblemente al menos el 80 %, especialmente al menos el 90 %, particularmente al menos el 95 %, más preferiblemente al menos el 99 % de la actividad del antígeno sin alteración de la secuencia.

La variante definida en c) se caracteriza por consistir en una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46 y 1 a 50 resto(s) de aminoácido adicional(es). La(s) adición(es) puede(n) ser en el extremo C, en el extremo y/o internas. Preferiblemente la variante se obtiene mediante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 eliminaciones, más preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, incluso más preferiblemente 1, 2 ó 3, aún más preferiblemente 1 ó 2, lo más preferiblemente 1 adición. La variante funcionalmente activa se define adicionalmente como se hecho anteriormente (véase la variante de b)).

El(los) resto(s) de aminoácido adicional(es) de (b) y/o (c) puede(n) ser cualquier aminoácido, que puede ser un aminoácido L y/o D, natural o no. Preferiblemente, el aminoácido es cualquier aminoácido natural tal como alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina.

Sin embargo, el aminoácido también puede ser un aminoácido modificado o inusual. Los ejemplos de éstos son ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, beta-alanina,

ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-amino-isobutírico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2,4-diaminobutírico, desmosina, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicinam N-etilasparagina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, 6-N-Metilisina, N-metilvalina, norvalina, norleucina o ornitina. Adicionalmente, el aminoácido puede someterse a modificaciones tales como modificaciones post-traducción. Los ejemplos de modificaciones incluyen la acetilación, la amidación, el bloqueo, la formilación, la hidroxilación con ácido γ -carboxiglutámico, la glicosilación, la metilación, la fosforilación y la sulfatación. Si en el péptido hay más de un resto de aminoácido adicional o heterólogo, los restos de aminoácido pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

El porcentaje de identidad de secuencia se puede determinar, por ejemplo, mediante alineamiento de secuencia. Los métodos de alineamiento de secuencias para comparación son bien conocidos en la técnica. Se han descrito varios programas y algoritmos de alineamiento, por ejemplo en Smith y Waterman, Adv. Appl. Math. 2: 482, 1981 o en Pearson y Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444, 1988.

La Herramienta de Búsqueda de Alineamiento Local Básico (BLAST, del inglés "Basic Local Alignment Search Tool") de NCBI (Altschul y col., J. Mol. Biol. 215: 403-410, 1990) está disponible en varias fuentes, que incluyen el National Center for Biotechnology Information (NCBI, Bethesda, MD) e internet, para uso en relación con los programas de análisis de secuencia blastp, blastn, blastx, tblastn y tblastx. Las variantes de cualquiera de las secuencias de SEC ID N°: 1 a 46 se caracterizan típicamente usando el NCBI Blast 2.0, gapped blastp fijado en los parámetros por defecto. Para las comparaciones de secuencias de aminoácido de al menos 30 aminoácidos, se emplea la función de secuencias Blast 2 usando la matriz por defecto BLOSUM62 fijada en los parámetros por defecto (coste de la existencia de hueco de 11, y un coste de hueco por resto de 1). Cuando se alinean péptidos cortos (menores a aproximadamente 30 aminoácidos), el alineamiento se lleva a cabo usando la función de secuencias Blast 2, empleando la matriz PAM30 fijada en los parámetros por defecto (penalizaciones de hueco abierto 9, de hueco de extensión 1). Los métodos para determinar la identidad de secuencia en ventanas tan cortas como 15

aminoácidos o menos se describen en la página web mantenida por el National Center for Biotechnology Information en Bethesda, Maryland.

En una realización más preferida, la variante funcionalmente activa, tal como se ha
5 definido anteriormente, se deriva de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46 de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46 mediante una o más sustituciones de aminoácido conservativas.

Las sustituciones de aminoácidos conservativas, como podrá apreciar el especialista
10 en la técnica, son sustituciones que reemplazan un resto de aminoácido con otro que confiere unas características funcionales y/o químicas similares o mejores (para el propósito pretendido). Por ejemplo, las sustituciones conservativas de aminoácidos a menudo son aquellas en las que el resto de aminoácido es reemplazado por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. En la técnica se han definido las
15 familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por
20 ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina), y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Dichas modificaciones no se han diseñado para reducir o alterar significativamente las características de unión o de inhibición funcional del polipéptido (complejo), aunque
25 pueden mejorar dichas propiedades. El propósito de realizar una sustitución no es significativo y puede incluir, aunque sin limitación alguna, el reemplazamiento de un resto por otro mejor capaz de mantener o potenciar la estructura de la molécula, la carga o la hidrofobicidad de la molécula o el tamaño de la molécula. Por ejemplo, uno puede desear simplemente sustituir un resto menos deseado por otro de la misma
30 polaridad o carga. Dichas modificaciones pueden introducirse empleando técnicas estándares conocidas en la técnica, tales como la mutagénesis dirigida a sitio y la mutagénesis mediada por PCR. Un medio específico mediante el cual los especialistas en la técnica consiguen realizar sustituciones conservativas de aminoácidos es la mutagénesis de escaneado de alanina. Los polipéptidos alterados son evaluados a

continuación para determinar si han retenido o mejorado su función usando ensayos funcionales disponibles en la técnica o descritos en los Ejemplos. En una realización más preferida de la presente invención, el número de sustituciones conservativas en cualquiera de las secuencias de SEC ID N°: 1 a 46 es como mucho de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12 u 11, preferiblemente como mucho de 10, 9, 8, 7 ó 6, especialmente como mucho de 5, 4, 3, particularmente 2 ó 1.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a uno o más ácido(s) nucleico(s) que codifica(n) para el polipéptido o complejo polipeptídico de acuerdo con la presente invención. Las moléculas de ácido nucleico de la presente invención pueden estar en forma de ADN, que incluye, por ejemplo, ADNc y ADN genómico, por ejemplo obtenido mediante clonación o producido mediante técnicas sintéticas químicas o mediante una combinación de las mismas. El ADN puede ser de cadena triple, de cadena doble o de cadena sencilla. El ADN de cadena sencilla puede ser la cadena codificadora, también conocida como cadena sentido, o puede ser la cadena no codificadora, también denominada cadena antisentido. La molécula de ácido nucleico tal como se usa en la presente memoria también se refiere a, entre otros, ADN de cadena sencilla y doble, ADN que es una mezcla de ARN de cadena sencilla y doble, y ARN que es una mezcla de regiones de cadena sencilla y doble, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser de cadena sencilla o, más habitualmente, de cadena doble, o de cadena triple, o una mezcla de regiones de cadena sencilla y de cadena doble. Adicionalmente, la molécula de ácido nucleico tal como se usa en la presente memoria se refiere a regiones de cadena triple que comprenden ARN o ADN o ambos, ARN y ADN.

El ácido nucleico también incluye secuencias que son el resultado de la degeneración del código genético. Existen 20 aminoácidos naturales, la mayoría de los cuales están especificados por más de un codón. Por lo tanto, todas las secuencias de nucleótido están incluidas en la invención, lo que da como resultado el(los) polipéptido(s) definido(s) anteriormente.

Adicionalmente, el ácido nucleico puede contener una o más bases modificadas. Dichos ácidos nucleicos también pueden contener modificaciones, por ejemplo en la cadena principal de ribosa-fosfato, para aumentar la estabilidad y la vida media de

dichas moléculas en entornos fisiológicos. Así, los ADNs o ARNs con cadenas principales modificadas para mejorar la estabilidad o por otras razones son "moléculas de ácido nucleico", ya que dicha característica es deseable en la presente memoria. Además, los ADNs o ARNs que comprenden bases inusuales, tales como inosina, o bases modificadas, tales como bases tritiladas, por nombrar solo dos ejemplos, son moléculas de ácido nucleico dentro del contexto de la presente invención. Cabe destacar que se han realizado una gran variedad de modificaciones a ADN y ARN que sirven a múltiples propósitos útiles conocidos por los especialistas en la técnica. El término molécula de ácido nucleico tal como se emplea en la presente memoria abarca las formas de molécula de ácido nucleico modificadas químicamente, enzimáticamente o metabólicamente, así como las formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, incluyendo células sencillas y complejas, entre otros. Por ejemplo, se pueden realizar sustituciones de nucleótidos que no afecten al polipéptido codificado por el ácido nucleico, y por tanto cualquier molécula de ácido nucleico que codifique un antígeno o fragmento o variante funcionalmente activa del mismo, tal como se ha definido anteriormente, queda abarcada por la presente invención.

Además, cualquier molécula de ácido nucleico que codifique uno o más polipéptidos de la invención, incluyendo fragmentos o variantes funcionalmente activas de los mismos, puede ligarse funcionalmente, usando técnicas estandarizadas tales como las técnicas de clonación estandarizadas, a cualquier secuencia reguladora, secuencia líder, secuencia de marcador heterólogo o secuencia codificadora heteróloga que se desee para crear una proteína de fusión.

El ácido nucleico de la invención puede formarse originalmente *in vitro* o en una célula de un cultivo, en general, mediante la manipulación de ácidos nucleicos por acción de endonucleasas y/o exonucleasas y/o polimerasas y/o ligasas y/o recombinasas o mediante otros métodos conocidos por el especialista en la producción de ácidos nucleicos.

En una realización preferida, el(los) ácido(s) nucleico(s) está(n) localizado en un vector. Un vector puede incluir adicionalmente secuencias de ácido nucleico que le permitan replicarse en la célula hospedante, tal como un origen de replicación, uno o más genes terapéuticos y/o genes marcadores seleccionables y otros elementos genéticos

conocidos en la técnica, tales como los elementos reguladores que dirigen la transcripción, la traducción y/o la secreción de la proteína codificada. El vector se puede usar para transducir, transformar o infectar una célula, haciendo con ello que la célula exprese ácidos nucleicos y/o proteínas diferentes a las nativas de la célula. El

5 vector incluye opcionalmente materiales para ayudar a lograr la entrada del ácido nucleico en la célula, tal como una partícula vírica, liposoma, recubrimiento proteico o similar. En la técnica se conocen numerosos tipos de vectores de expresión apropiados para la expresión de proteínas, mediante técnicas de biología molecular estándares. Dichos vectores se seleccionan entre tipos de vectores convencionales que incluyen

10 sistemas de expresión de insectos, por ejemplo, expresión de baculovirus, de levaduras, fúngicos, bacterianos o víricos. Para este propósito también se conocen otros vectores de expresión apropiados, de los cuales se conocen numerosos tipos en la técnica. Los métodos para obtener dichos vectores de expresión son bien conocidos (véase por ejemplo Sambrook y col., Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold

15 Spring Harbor Laboratory, Nueva York (1989)). En una realización, el vector es un vector vírico. Los vectores víricos incluyen, aunque sin limitación, vectores retrovirales y adenovirales.

Las células o líneas celulares hospedantes adecuadas para la transfección mediante

20 este método incluyen células bacterianas. Por ejemplo, las diversas cepas de *E. coli* son bien conocidas como células hospedantes en el campo de la biotecnología. En este método también se pueden emplear varias cepas de *B. subtilis*, *Pseudomonas*, *Streptomyces*, y otros bacilos y similares. Muchas cepas de células de levaduras conocidas por los especialistas también están disponibles como células hospedantes

25 para la expresión de los péptidos de la presente invención. También se pueden emplear otras células fúngicas o células de insecto tales como las células de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) como sistemas de expresión. Alternativamente, se pueden usar células de mamífero, tales como células 293 humanas, células de ovario de hámster chino (CHO), la línea celular COS-1 de mono o células 3T3 murinas

30 derivadas de ratones Swiss, BALB/c o NIH. En la técnica se conocen otras células hospedantes adecuadas, así como los métodos para la transfección, cultivo, amplificación, escrutinio, producción y purificación.

Un polipéptido o complejo polipeptídico de la invención se puede producir mediante la expresión de un ácido nucleico de la invención en una célula hospedante adecuada. Las células hospedantes pueden ser transfectadas, por ejemplo por medios convencionales tales como la electroporación con al menos un vector de expresión que

5 contenga un ácido nucleico de la invención bajo el control de una secuencia reguladora transcripcional. La célula hospedante transfectada o transformada es cultivada a continuación en condiciones que permitan la expresión de la proteína. La proteína expresada se recupera, se aísla y opcionalmente se purifica a partir de la célula (o del medio de cultivo, si se expresa extracelularmente) empleando los medios apropiados

10 conocidos por el especialista en la técnica. Por ejemplo, las proteínas se aíslan en forma soluble tras la lisis celular, o se extraen usando técnicas conocidas, por ejemplo en cloruro de guanidina. Si se desea, el(los) polipéptido(s) de la invención se producen como una proteína de fusión. Dichas proteínas de fusión son las que se han descrito anteriormente. Alternativamente, por ejemplo, puede ser deseable producir proteínas

15 de fusión para potenciar la expresión de la proteína en una célula hospedante seleccionada para mejorar la purificación. Las moléculas que comprenden los polipéptidos de esta invención pueden purificarse adicionalmente usando cualquiera de una variedad de métodos convencionales que incluyen, aunque sin limitación: cromatografía de líquidos tal como de fase normal o inversa, usando HPLC, FPLC y

20 otras similares; cromatografía de afinidad (tal como con ligandos inorgánicos o anticuerpos monoclonales); cromatografía de exclusión de tamaño ; cromatografía de quelato metálico inmovilizado; electroforesis de gel; y similares. El especialista en la técnica puede seleccionar las técnicas de aislamiento y purificación apropiadas sin desviarse del alcance de esta invención. Dicha purificación proporciona el antígeno en

25 una forma sustancialmente libre de otras sustancias proteínicas y no proteínicas del microorganismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una célula que produce un anticuerpo de acuerdo con la presente invención.

30 Como otras proteínas, los polipéptidos de la presente invención se pueden producir in vitro en una serie de sistemas de expresión celular. Éstos pueden incluir células CHO (derivadas de Ovarios de Hámster Chino), levaduras (*Saccharomyces* o *Pichia*), hongos filamentosos, plantas transgénicas y *E. coli*.

Al principio, el uso de sistemas de expresión de *E. coli* ha estado limitado principalmente a la producción de fragmentos de anticuerpo. Estos fragmentos han sido expresados con éxito y secretados en *E. coli*. Los Fabs se usan frecuentemente en aplicaciones diagnósticas, terapéuticas, y para evaluar regiones variables para reincorporación en anticuerpos monoclonales de longitud completa. Otra aplicación exitosa en la producción de *E. coli* es la fusión de una proteína funcional con un Fab. La región de Fab específica dirigida a antígeno se fusiona a una secuencia de proteína funcional. Una aplicación de esta estrategia es crear compuestos terapéuticos dirigidos con una capacidad mejorada para destruir células. Otras estrategias que implican fragmentos de anticuerpos incluyen fusionar dominios de proteína específicos de diana tales como fragmentos de receptor a regiones de Fc (fragmento de unión a receptor). El fragmento de Fc del anticuerpo es responsable de la larga vida media en suero junto con la activación del sistema inmune. Las aplicaciones de fusiones Fc dependen de la combinación de la actividad de unión del compañero de fusión con la actividad de la región de Fc. Sin embargo, la producción de la región de Fc en *E. coli* puede ser problemática debido a la dificultad de expresar de manera efectiva el fragmento de Fc en bacterias. Esto puede explicar por qué la producción del anticuerpo monoclonal completo en *E. coli* también se ha mantenido como una meta elusiva. Tal como se describe más adelante, se han desarrollado métodos mejorados para la expresión de ambos fragmentos y de anticuerpos monoclonales completos en *E. coli*. Aunque la maquinaria celular de mamífero es crucial para atributos de la producción de anticuerpos tales como la glicosilación, existen múltiples oportunidades para un sistema de producción de anticuerpos de *E. coli* efectivo. Se ha usado la ingeniería de traducción para optimizar genes para la expresión de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de manera efectiva en *E. coli*. La ingeniería de traducción incluye técnicas industriales estándares tales como la eliminación de codones raros, el suavizamiento de la estructura secundaria de ARN, la identificación y manipulación de señales de pausa de la traducción que efectúan la cinética paso a paso del ribosoma a la vez que está traduciendo el ARNm del anticuerpo. Tras manipulación del gen que codifica el anticuerpo de interés, la construcción génica rediseñada se pone en un vector apropiado que puede incluir componentes tanto de la cadena ligera como de la pesada.

En otra realización la célula es una línea celular de hibridoma que expresa anticuerpos monoclonales deseables, que es generada mediante técnicas convencionales bien conocidas. En el contexto de la presente invención la célula de hibridoma es capaz de producir un anticuerpo que se une específicamente a RPFGA. La célula de hibridoma puede ser generada mediante fusión de una célula B que produce anticuerpos activada de forma normal con una célula de mieloma. En particular, la célula de hibridoma puede producirse como se indica a continuación: las células B se extraen del bazo de un animal que ha sido expuesto al antígeno relevante. Estas células B son fusionadas a continuación con células tumorales de mieloma que pueden crecer indefinidamente en un cultivo. Esta fusión se lleva a cabo haciendo las membranas celulares más permeables. Las células híbridas fusionadas (denominadas hibridomas), siendo células cancerosas, se multiplicarán rápida e indefinidamente y producirán grandes cantidades de los anticuerpos deseados. Deben seleccionarse y posteriormente clonarse mediante dilución limitativa. Para esta etapa normalmente es esencial el uso de medios suplementarios que contengan interleucina-6 (tal como briclone). La selección se produce mediante cultivo de las células de hibridoma primarias recién fusionadas en medios selectivos, específicamente en un medio que contenga 1 x concentración de HAT durante aproximadamente 10-14 días. Tras usar HAT a menudo es deseable usar un medio que contenga HT. La clonación se produce tras la identificación de células de hibridoma primarias positivas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una molécula de unión capaz de unirse a RPFGA y que comprende el polipéptido o complejo polipeptídico de acuerdo con la invención. Los polipéptidos (o sus complejos) y anticuerpos de la presente invención pueden usarse en una variedad de aplicaciones que incluyen medicina, terapia, diagnóstico, pero también ciencia e investigación, por ejemplo para la detección, purificación, marcado, etc.

Por consiguiente, puede ser necesario añadir un componente adicional al polipéptido (complejo) de la presente invención. Particularmente, puede ser deseable añadir un marcador para la detección de la molécula al mismo. Los marcadores adecuados incluyen, sin limitación, una etiqueta (por ejemplo, una etiqueta 6 His (o HexaHis), una etiqueta Strep, una etiqueta HA, una etiqueta c-myc o una etiqueta de glutatona S-transferasa (GST)), un marcador de fluorescencia (por ejemplo, FITC, fluoresceína,

rodamina, colorantes Cy o Alexa), una marca enzimática (por ejemplo, penicilinas, peroxidasa de rábano y fosfatasa alcalina), una radiomarca (por ejemplo, ^3H , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I ó ^{14}C). Adicionalmente, el polipéptido (complejo) puede añadirse a un soporte, particularmente a un soporte sólido tal como un sistema tipo "array", una partícula (por ejemplo, de vidrio o magnética), una fibra, una película, etc. El especialista será capaz de adaptar la molécula de unión que comprende el polipéptido o complejo polipeptídico de la presente invención y un componente adicional al uso pretendido mediante la selección de un componente adicional adecuado.

- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición para su uso como medicamento, comprendiendo la composición al menos un polipéptido de la invención y/o al menos un ácido nucleico de la invención.

15 La composición farmacéutica de la presente invención puede abarcar además vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en esta invención son convencionales y pueden incluir tampones, estabilizantes, diluyentes, conservantes y solubilizantes. El documento Remington's Pharmaceutical Sciences, de E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15ª Edición (1975), describe composiciones y formulaciones
20 adecuadas para la administración farmacéutica de los polipéptidos/ácidos nucleicos descritos en la presente invención. El contenido del ingrediente activo (polipéptido o ácido nucleico) en la composición farmacéutica no está limitado siempre que sea útil para el tratamiento o la prevención, pero preferiblemente contiene 0,0000001-10 % en peso respecto al total de la composición.

25 En general, la naturaleza del vehículo o excipientes dependerá del modo particular de administración que se esté empleando. Por ejemplo, las formulaciones parenterales normalmente comprenden como vehículo fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables tales como agua, suero fisiológico, disoluciones salinas equilibradas, dextrosa en agua, glicerol o similares. Para las
30 composiciones sólidas (por ejemplo, en forma de polvos, píldoras, comprimidos o cápsulas), los vehículos sólidos no tóxicos convencionales pueden incluir, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón o estearato magnésico. Además de los vehículos biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas que deben

administrarse pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulgentes, conservantes y agentes de tamponamiento de pH y similares, por ejemplo acetato de sodio o monolaurato de sorbitán.

5

Generalmente, se usa una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable en el vehículo para hacer que la formulación sea isotónica. Los ejemplos de vehículo incluyen, aunque sin limitación, suero salino, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Preferiblemente, los excipientes, vehículos o estabilizantes aceptables son

10 preferiblemente no tóxicos en las dosis y concentraciones empleados, incluyendo tampones como citrato, fosfato y otros ácidos orgánicos; contraiones formadores de sales, por ejemplo sodio y potasio; polipéptidos de bajo peso molecular (> 10 restos de aminoácido); proteínas, por ejemplo albúmina de suero o gelatina; polímeros hidrofílicos, por ejemplo polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como histidina, glutamina,

15 lisina, asparagina, arginina o glicina; carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; monosacáridos; disacáridos; otros azúcares, por ejemplo sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; agentes quelantes, por ejemplo EDTA; tensioactivos no iónicos, por ejemplo Tween, Pluronic o polietilén glicol; antioxidantes que incluyen metionina, ácido ascórbico y tocoferol; y/o conservantes, por ejemplo cloruro amónico de

20 octadecildimetilbencilo; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos, por ejemplo metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol).

25

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende además una

25 sustancia inmunoestimuladora tal como un adyuvante. El adyuvante puede seleccionarse en base al método de administración y puede incluir adyuvantes basados en aceite mineral tal como adyuvante de Freund completo e incompleto, adyuvante de Seppic incompleto de Montanide tal como ISA, adyuvantes de emulsión de aceite en agua tal como el sistema adyuvante Ribí, formulación de adyuvante syntax que

30 contiene dipéptido de muramilo, o adyuvantes de sal de aluminio. Preferiblemente, el adyuvante es un adyuvante basado en aceite mineral, más preferiblemente ISA206 (SEPPIC, París, Francia). En una realización más preferida, la sustancia inmunoestimuladora se selecciona del grupo que consiste en polímeros policatiónicos, especialmente péptidos policatiónicos tales como poliarginina, desoxinucleótidos

inmunoestimuladores (ODNs), péptidos que contienen al menos dos estructuras LysLeuLys, especialmente KKKLLLLLKKK (SEC ID N°: 51), compuestos neuroactivos, especialmente hormona de crecimiento humano, adyuvantes o combinaciones de los mismos. Preferiblemente la combinación es un polímero policationico y desoxinucleótidos inmunoestimuladores o de un péptido que contiene al menos dos estructuras LysLeuLys y desoxinucleótidos inmunoestimuladores. En una realización aún más preferida, el polímero policationico es un péptido policationico. En una realización incluso más preferida de la invención, la sustancia inmunoestimuladora es al menos un ácido nucleico inmunoestimulador. Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores son, por ejemplo, CpG neutros o artificiales que contienen ácidos nucleicos, pequeñas extensiones de ácidos nucleicos derivados de no vertebrados o en forma de oligonucleótidos cortos (ODNs) que contienen dinucleótidos citosina-guanina no metilados (CpG) en un contexto de base definida (por ejemplo, como se describe en el documento WO 96/02555). Alternativamente, también se pueden usar preferiblemente ácidos nucleicos basados en inosina y citidina, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 01/93903, o ácidos desoxinucleicos que contienen restos de desoxiinosina y/o desoxiuridina (descritos en los documentos WO 01/93905 y WO 02/095027) como ácidos nucleicos inmunoestimuladores en la presente invención. Preferiblemente, en la presente invención se usan mezclas de diferentes ácidos nucleicos inmunoestimuladores. Adicionalmente, los compuestos policationicos mencionados anteriormente pueden combinarse con cualquiera de los ácidos nucleicos inmunoestimuladores mencionados anteriormente. Preferiblemente, dichas combinaciones son de acuerdo a las descritas en WO 01/93905, WO 02/32451, WO 01/54720, WO 01/93903, WO 02/13857 y WO 02/095027, y la solicitud de patente australiana A 1924/2001.

La composición farmacéutica abarca al menos un polipéptido o ácido nucleico de la invención; sin embargo, también puede contener un cóctel (es decir, una mezcla sencilla) que contenga diferentes polipéptidos y/o ácidos nucleicos de la invención. El(los) polipéptido(s) de la presente invención también pueden usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases adecuados que son capaces de formar sales con los péptidos de la presente invención son bien conocidos por los especialistas en la técnica, e incluyen ácidos y bases inorgánicos y orgánicos.

En una realización preferida de la presente invención, la composición está destinada o se usa para tratar una enfermedad o trastorno relacionados con RPFGA, conocido por el especialista o según se define en la presente memoria, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en sepsis, choque séptico, listeriosis, enfermedad inflamatoria, que incluye artritis reumatoide y psoriática y enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, artritis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria crónica aguda, enfermedad cardiovascular, disfunción eréctil, diabetes, complicaciones de la diabetes, vasculitis, nefropatía, retinopatía, neuropatía, amiloidosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética y enfermedad de Alzheimer, especialmente diabetes y/o un trastorno inflamatorio.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para diagnosticar una enfermedad o trastorno relacionado con RPFGA como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

- (a) poner en contacto una muestra obtenida de un sujeto con el polipéptido o complejo polipeptídico o una molécula de unión de acuerdo con la presente invención; y
 - (b) detectar la cantidad de RPFGA,
- en donde una alteración de la cantidad de receptor RPFGA respecto a un control es indicativa de una enfermedad o trastorno relacionado con RPFGA.

La presente invención también se refiere a ensayos diagnósticos tales como ensayos cuantitativos y diagnósticos para detectar RPFGA o niveles de RPFGA con los polipéptidos o la unión de la presente invención en células y tejidos o fluidos corporales, incluyendo la determinación de niveles normales y anormales. Las técnicas de ensayo que pueden ser usadas para determinar los niveles de un polipéptido o un anticuerpo, en una muestra derivada de un hospedante son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Dichos métodos de ensayo incluyen radioinmunoensayos, ensayos de unión competitiva, análisis de transferencia Western y ensayos ELISA. De ellos los preferidos frecuentemente son los ELISAs. Un ensayo ELISA comprende inicialmente la preparación de un anticuerpo específico del polipéptido, particularmente RPFGA, preferiblemente un anticuerpo monoclonal. Además, generalmente se prepara un anticuerpo indicador que se une al anticuerpo monoclonal. El anticuerpo indicador se

une a un reactivo detectable tal como un reactivo radiactivo, fluorescente o enzimático, tal como la enzima peroxidasa de rábano.

La invención no está limitada a la metodología, protocolos, y reactivos particulares descritos aquí, ya que pueden variar. Además, la terminología usada en la presente memoria tiene el objetivo de describir únicamente realizaciones particulares y no debe entenderse que limite el alcance de la presente invención. Tal como se usan aquí y en las reivindicaciones anexas, las formas singular "uno", "una" y "el" incluyen la referencia plural a menos que el contexto claramente indique otra cosa. De forma similar, las palabras "comprende", "contiene" y "abarca" deben interpretarse como inclusivas y no como exclusivas.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos y cualquier acrónimo usado en la presente memoria tienen los mismos significados entendidos comúnmente por un especialista en la técnica del campo de la invención. Aunque en la práctica de la presente invención se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos aquí, en esta solicitud se describen los métodos y materiales preferidos.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, aunque se entenderá que los ejemplos se incluyen meramente con el propósito de ilustrar, y no pretenden limitar el alcance de la invención a menos que se indique específicamente de otra manera.

25

FIGURAS:

Figura 1: Regiones variables de cadena ligera (izquierda) y cadena pesada (derecha) con CDRs.

Figura 2: k_a/k_d de hibridomas antiRage evaluados con LP08062 (Rage) a 15 nM.

Figura 3: Intervalos de K_d de anticuerpos monoclonales antiRPFGA seleccionados.

Figura 4: Inhibición de interacción de RPFGA S100A6.

Figura 5: Análisis Biacore de RPFGA 513_LP08062 (parte superior) y de 501-4 RPFGA-1 050908 b.

EJEMPLOS:

5

EJEMPLO 1: Generación e identificación de anticuerpos

La generación y la identificación de anticuerpos se ha llevado a cabo de acuerdo a
 10 métodos bien conocidos por el especialista en la técnica. Dichos métodos se describen,
 por ejemplo, en (i) Handbook of therapeutic antibodies, Wiley-VCH, Weinheim; ISBN-
 10:3-527-31453-9; ISBN-13:978-3-527-31453-9-; y/o en (ii) Therapeutic monoclonal
 antibodies: from bench to clinic; ISBN: 978-0-470-11791-0; y/o en (iii) Current protocols
 in Immunology; John Wiley and Sons, Inc.; actualizado por última vez el 1 de octubre
 15 de 2009.

EJEMPLO 2: Selección de anticuerpo ventajosos

De los anticuerpos disponibles se han identificado los anticuerpos "top 23" y se han
 20 seleccionado en base a

- las constantes de unión ($KD \leq 1,0 \text{ E-9 M}$ y $k_{off} \leq 2,0 \text{ E-3 s}^{-1}$) y
- la reactividad de especies cruzadas con sRPFGA de rata, ratón & Cyno

25 Se han determinado las siguientes secuencias de aminoácidos correspondientes a las
 regiones variables de anticuerpos monoclonales anti-RPFGA:

Proteína 56 RPFGA-1

VL 56: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera:
 30 107 aa; SEC ID N°: 1

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq invawyqqkp gqspkaliys
 51 asyrysgvpd rftgsgsgtd ftliisnvqs edlaeyfcqq ynnyptrfgg
 101 gtkleik

VH 56: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 115 aa; SEC ID N°: 24

1 qvqlqqsgpe lvkpgasvri sckasgytft syfihwvkqr pgqglewigw
51 iypgnvntky nekfkdkatl tdkssstay mqlsnltted savyfcvrgq
5 101 lgdywgqgit ltvss

Proteína 95 RPFGA-1

VL 95: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 109 aa; SEC ID N°: 2

10 1 qavvtqesal ttsptgetvlt tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftglt
51 ggttnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtedelaiyfc alwysnhwvf
101 gggtkltvl

VH 95: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 115 aa; SEC ID N°: 25

15 1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
51 snpsngrtny nekfkdkatl tvdkssstay mqlssltted savyycarap
101 yygfdywgqg tltvss

Proteína 130 RPFGA-1

20 VL 130: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 106 aa; SEC ID N°: 3

1 qivltqspai msaspgekvt mtcsasssvs ymhwyqqksg tspkrwisdt
51 sklasgvpar fsgsgsgtsy sltissmeae daatyycqqw ssnptfggg
101 tkleik

25 VH 130: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 119 aa; SEC ID N°: 26

1 evqlvesggg lvkpggslkl scaasgftfs syvmswvrqs pekrlewvae
51 issggsytyp pdtvtgrfti srdndkntly lemsslrtd tamyycarpp
101 ygkdamdywg qgtsvtvss

30

Proteína 140 RPFGA-1

VL 140: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 108 aa; SEC ID N°: 4

1 qivltqspai msaspgekvt iscsasssvs ymywyqqkpg sspkpwiyrt

51 snlasgvpar fsgsgsgtsy sltissmeae daatyycqqy hsypmytfg
101 ggkcleik

VH 140: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 121 aa; SEC ID N°: 27

5 1 qvqlqqpgae lvkpgasvrl sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewige
51 inpsngrtny nekfkskatl tvdkssstay mqlssltted savyycardg
101 lgyrpiamdy wgqgtsvtvs s

Proteína 152 RPFGA-1

10 VL 152: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 110 aa; SEC ID N°: 5

1 divltqspas lavslgqrat iscrasksvg tsdssymhwy qqkpgqppkl
51 liylasnlsgvparfsgsg sgtdftlnih pveedaaty ycqhsrelyt
101 fgggkcleik

15 VH 152: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 115 aa; SEC ID N°: 28

1 dvqlqesgpd lvkpsqslsl tctvtgysit sgyswhwirq fpgnklewmg
51 yihysgstny npslksrissi trdtsknqff lqlnsvtted tatyycargg
101 dfaywgqgtl vtvsa

20

Proteína 158 RPFGA-1

VL 158: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 113 aa; SEC ID N°: 6

25 1 sdvltqtpl slpvnigdqa sisckstksl lnsdgftyld wylqkpgqsp
51 qllylvsnr fsgvpdrfsg sgsgtdftlk isrveaedlg vycfqsnyl
101 pltfggggtkv eik

VH 158: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 119 aa; SEC ID N°: 29

30 1 qiqlvqsgpe lkkpgetvki sckasgytft dysmhwwkqa pgkgikwmgw
51 intetgepty addfkgrfaf sletsastay llinnlktd tatyfcardy
101 lyyyamdywg qgtsvtvss

Proteína 164 RPFGA-1

VL 164: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 107 aa; SEC ID N°: 7

1 nivmtqspks msmsvgervt lsckasenvg tyvswyqqkp eqspklliyy
51 asnrytgvpd rftgsgsatd fltissvqa edladyhcgq sytypytfgg
5 101 gtkleik

VH 164: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 116 aa; SEC ID N°: 30

1 qvqlqqpgse lvrpgasvkl sckasgytft nywmhwwkqr pgqglewign
51 iypgsgstny dekfkskatl tvdtssstay mqlssltsed savyyctrlr
10 101 rgiaYWgqgt lvtvsa

Proteína 166 RPFGA-1

VL 166: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 112 aa; SEC ID N°: 8

15 1 nimmtqspss lavsagekvt msckssqsvl yssnqknyla wyqqkpgqsp
51 klliywastr esgvpdrtfg sgsgtdftlt issvqaedla vyychqylss
101 ytfgggtkle ik

VH 166: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 119 aa; SEC ID N°: 31

20 1 qvqlqqsgpe lvkpgtsvri sckasgytft syyihwwkqr pgqglewigw
51 iypgnvitny hekfkgnasl tadtssstay mqlssltsed savyfcared
101 pfaywgqgtl vtvsa

Proteína 173 RPFGA-1

25 VL 173: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 107 aa; SEC ID N°: 9

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvg tnvawyqqkp gqspkaliys
51 asyrysgvpd rftgsgsgtd fltisnvqs edlaeyfcqq ynsypltfga
101 gtklelk

30 VH 173: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 120 aa; SEC ID N°: 32

1 evkleesggg lvqpggsmkl scvasgffs nywmnwvrqs pekglewvae
51 irksnnyat hyaesvkgrf tisrddskss vylqmndlra edpgiycir
101 dygnyamdhw gggtsvtvss

Proteína 183 RPFGA-1

VL 183: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 107 aa; SEC ID N°: 10

5 1 nivmtqspks msmsvgervt lsckasenvg tyvswyqqkp eqspklli
 51 asnrytgvpd rftgsgsatd fltissvqa edladyhcgq sysypytfgg
 101 gtleik

VH 183: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 116 aa; SEC ID N°: 33

10 1 evqlqqsgtv larpgasvkm sckasgysft sywmhwwkqr pgqglewiga
 51 ifpgnsdttt nqkfkkgakl tavtsastay melssltnd savyyctglr
 101 rgfpywgqgt lvtvsv

Proteína 184 RPFGA-1

15 VL 184: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 111 aa; SEC ID N°: 11

 1 divltqspas lavslgqrat iscrasksvs tsgysymhwy qqkpgqppkl
 51 liylashles gvparfsgsg sgtdfslnih pveedaaty ycqhsrelpw
 101 tfgggtklei k

20 VH 184: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 120 aa; SEC ID N°: 34

 1 qvqlqqsgae lvrpgtsvkq sckasgyaft nyliewvkqr pgqglewigm
 51 inpgsggttny nekfkkgatl tadsststay mqlssltsdd savyfcargr
 101 gghyryfdvw gaggttvtss

25

Proteína 210 RPFGA-1

VL 210: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 110 aa; SEC ID N°: 12

 1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli
 30 51 ggtnnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtedelaiyfc alwysnhfwv
 101 fgggtklvtl

VH 210: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 119 aa; SEC ID N°: 35

 1 hseiqlqqtg pelvkpgasv kiscasgys ftdyimvwwk qshgkslewi

51 gtinpyygst synlkfkgka tltdkssst anmqlnslts edsavyycar
101 lrllyamdywg qgtsvtvss

Proteína 240 RPFGA-1

- 5
- VL 240: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 113 aa; SEC ID Nº: 13
- 1 sdvltqtpl slpvsigdqa sisckstksl lnsdgftyld wylqkpgqsp
- 51 qllylvsnr fsgvpdsfsg sgsgtdftlk isrveaedlg vyycfqsnyf
- 101 pltfgggttl eik
- 10
- VH 240: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 119 aa; SEC ID Nº: 36
- 1 qilvqsgpe lkkpgetvki sckasgytft dysmhwwkqa pgkgkwmgw
- 51 intetgepty addfkgrfaf sletsastay lqinnlkned tatyfcardy
- 101 lyyyamdywg qgtsvtvss

15

Proteína 250 RPFGA-1

- 20
- VL 250: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 107 aa; SEC ID Nº: 14
- 1 divmtsqskf mstsvgdrvs vtckasqnvgnvawyqqkp gqspkaliys
- 51 asyrysgvpd rftgsgsgtd flltisnvqs edlaeffcqq ynsypltfga
- 101 gtklelk
- VH 250: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 120 aa; SEC ID Nº: 37
- 1 evkleesggg lvqpggsmkl scvasgffts nywmnwvrqs pekglewvae
- 51 irksnnyat hyaesvkgrf tisrddskss vylqmnnlra edtgiyfcir
- 101 dygnyamdyw gqgtsvtvss

25

Proteína 253 RPFGA-1

- 30
- VL 253: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 113 aa; SEC ID Nº: 15
- 1 divmsqspss lavsvgekvtsckssqtl yssnqknyla wyqqkpgqsl
- 51 klliywastr esgvpdrfag sgsgtdftlt issvkaedla vyycqyfygy
- 101 pytfgggtkl eik

VH 253: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 118 aa; SEC ID N°: 38

1 qvqlqqsgpe lvpqgasvri sckasgytft dyvihwvkqr pgqglewigw

51 iypgnvitky nekfkgtatl tatkssstay mqlssltssd savyfcaryd

5 101 ydyamdywgq gtsvtvss

Proteína 259 RPFGA -1

VL 259: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 109 aa; SEC ID N°: 16

10 1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli

51 ggtnnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtedeaiyfc alwysnhwvf

101 gggtkltvl

VH 259: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 117 aa; SEC ID N°: 39

15 1 qvqlqqsgae lvrpgtsvkv sckasgyaft nyliwvnqr pgqglewigv

51 inpgsggtny nekftgtatl tatkssstay mqlssltssd savyfcarr

101 vdtmdywgqg tsvtvss

Proteína 283 RPFGA-1

20 VL 283: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 109 aa; SEC ID N°: 17

1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli

51 rgtnnrapgv parfsgslig dkaaltitga qtedeaiyfc alwysnhwvf

101 gggtkltvl

25 VH 283: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 118 aa; SEC ID N°: 40

1 qvqlqqsgae lvrpgtsvkv sckasgyaft nyliwvkqr pgqglewigv

51 inpgsggtny serfkgtatl tatkssstay mqlssltssd savyfcasyr

101 ydggmdywgq gtsvtvss

30

Proteína 316 RPFGA-1

VL 316: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 111 aa; SEC ID N°: 18

1 divltqspas lavslgqrat iscrasksvs isgysylhwn qqkpgqspkl

51 liylasnlsgvparfsgsgsgtdftlnihpveedaatyycqhsrelpy
101 tfgggtkleik

VH 316: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 118 aa; SEC ID N°: 41

5 1 qvqlqqsgpe lvrpgasvkm sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewigm
51 idpsnsetrl nqkfkdkatl nvdksstay mqlssltssed savyycarnf
101 ygsslrwga gttvtvss

Proteína 326 RPFGA-1

10 VL 326: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 108 aa; SEC ID N°: 19

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs itckasqnvgtavawyqqkp gqspklliys
51 asnrytgvpdrftgsgsgtdftltisnmqs edladyfcqq yssyplltfg
101 agtklelk

15 VH 326: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 119 aa; SEC ID N°: 42

1 evklvesggg lvpqggsikl scaasgfafs sydmsswvrt pekrlewwat
51 issggsytsy pdsqvgrfti srdnarntly lqmsslrssed talyycassq
101 lppyamdywg qgtsvtvss

20

Proteína 347 RPFGA-1

VL 347: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 107 aa; SEC ID N°: 20

1 diqmtqsssy lsvslggrvt itckasdrin ywlawyqqkp gnaprllisg
25 51 attletgvps rfsgsgsgkd ytlstslqt edvatyyccq ywstpytfgg
101 gtklelk

VH 347: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 118 aa; SEC ID N°: 43

1 qvqlqqsgae lakpgasvkm scrasgytft dywmhwwkqr pgqglewigf
30 51 inpstvytey ipkfkdkatl tadkssstay mqlssltssed savyycarsd
101 ggwyfdwga gttvtvss

Proteína 499 RPFGA-1

VL 499: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 107 aa; SEC ID N°: 21

1 divmtqshkf mstsvgdrvs itckasqdvsv tavawyqqkp gqspklliys
51 asyrytgvpd rftgsgsgtd fttissvqa edlavyyccq hyntprtfgg
5 101 gtkleik

VH 499: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 113 aa; SEC ID N°: 44

1 evqlqqsgtv larpgasvkm sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewiga
51 iypgdsdtyy nqkfkkgkaki tavitstay melssltned savyyctrnw
10 101 dywgqgtltt vss

Proteína 501-4 RPFGA-1

VL 501-4: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 109 aa; SEC ID N°: 22

1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli
51 ggtnnrapdv parfsgslig dkaaltitga qtedeaiyfc alwysnhwvf
101 gggtkltvl

VH 501-4: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 120 aa; SEC ID N°: 45

1 evmlvdsggg lvkpggslkl scaasgftfr syamswvrqt pekrlewwat
51 issggsytyy pdsvrgrftt srdngkntly lqmsslr sed tamyycarhg
101 gnysawftyw gggtlvtvsa

Proteína 529 RPFGA-1

VL 529: región variable correspondiente a la cadena ligera; longitud de molécula entera: 109 aa; SEC ID N°: 23

1 qavvtqesal ttspgetvtl tcrsstgavt tsnyanwvqe kpdhlftgli
51 ggtnnrspgv parfsgslig dkaaltitga qtedeaiyfc alwysnhlvf
101 gggtkltvl

VH 529: región variable correspondiente a la cadena pesada; longitud de molécula entera: 119 aa; SEC ID N°: 46

1 hseiqlqqtg pelvkpgasv kisckasgys ftdyimlwvk qshgkslewi
51 gninpyygst fynlkfkgka titvdksst aymqlnslts edsavyyicar
101 sdywyfdvwg agttvtvss

EJEMPLO 3: Caracterización de mAbs seleccionados en ELISA competitivo con S100A12 y S100A6

5

Para el ensayo ELISA competitivo con S100A12 se han recubierto pocillos con S100A12 a 0,5 µg/pocillo. Después de ello, se preincubó RPFGA-Fc a 10 µg/mL y mAb competitivo a 10 µg/mL a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se transfirió a placas recubiertas con S100A12 y se incubó con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El RPFGA-Fc ligado se detectó con POD específico de Fc anti-hIgG usando TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) a 450 nm. Ninguno de los 27 anticuerpos evaluados mostró actividad de antagonista sobre la interacción RPFGA-Fc / S100A12.

10

15

Para el ensayo ELISA competitivo con S100A6 se han recubierto pocillos con S100A6 a 0,5 µg/pocillo. Después de ello, se ha preincubado RPFGA-Fc a 10 µg/mL y mAb competitivo a 10 µg/mL a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se transfirió a placas recubiertas con S100A6 y se incubó con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El RPFGA-Fc ligado se detectó con POD específico de Fc anti-hIgG usando TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) a 450 nm. Se podría mostrar que 7 de los 27 anticuerpos fueron capaces de alterar la interacción RPFGA-Fc/S100A6 (15-35 % de inhibición).

20

25

Para 5 mAbs (que muestran un efecto inhibidor >20 %; LP08103; LP08104; LP08105; LP08108 y LP08122D) se evaluó la dependencia con la dosis de la inhibición de la unión RPFGA-S100A6 (IC₅₀). Para ello, el recubrimiento con S100A6 se llevó a cabo como se ha detallado anteriormente. Se incubó RPFGA-Fc a 10 µg/mL con mAb competitivo (diluciones en serie a la mitad comenzando a 100 µg/mL a temperatura ambiente durante 2 horas). La unión se detectó mediante conjugado de peroxidasa de anticuerpo específico de Fc anti IgG usando TMB1 componente HRP a 450 nm.

30

Se obtuvieron los siguientes valores IC₅₀ para los anticuerpos evaluados (véase también la Figura 4):

56 RPFGA-1 (LP08103): IC₅₀ = 1,16 [0,47; 2,80] µg/mL (7,73 nM)

240 RPFGA-1 (LP08108): IC₅₀ = 6,66 [4,33; 10,20] µg/mL (44,4 nM)

166 RPFGA-1 (LP08122): IC₅₀ = 8,33 [6,20; 11,20] µg/mL (55,5 nM)

158 RPFGA-1 (LP08105): IC₅₀ = 6,79 [5,01; 9,21] µg/mL (45,3 nM)

Control XT-M4 (LP08130): IC₅₀ = 5,20 [3,18; 8,53] µg/mL (34,6 nM)

No se obtuvo dosis-efecto con 152 RPFGA-1 (LP08104)

5

En resumen, 4 mAbs alteraron la interacción hRPFGA-S100A6 con un efecto inhibitor máximo del 50 %.

10 EJEMPLO 4: Caracterización de mAbs identificados en ensayo competitivo

Los ensayos competitivos se han llevado a cabo de acuerdo a procedimientos operativos bien conocidos por el especialista en la técnica. Dichos procedimientos operativos están englobados en los dos manuales mencionados en el ejemplo 1. Los resultados de los ensayos competitivos se agrupan en la tabla 1.

15

Tabla 1: Características de mAbs identificados en ensayo competitivo

	Interacción RPFGA- S100B (IC50)	Interacción RPFGA- HMGB1 (IC50)	Interacción RPFGA- S100A6 (IC50)	Interacción RPFGA- S100A12	Dominio V	Dominio V-C1	Dominio C2	Reactividad cruzada Humano/Cyno /rata/ratón	Reactividad cruzada Humano/Cyno/rata
158 RPFGA-1 (LP08105)	+ 0,7 nM	+ 1,4 nM	+ 45,3 nM	x	+	+	x	x	x
166 RPFGA-1 (LP08122)	+ 0,8 nM	x	+ 55,5 nM	x	x	+	x	x	x
240 RPFGA-1 (LP08108)	+ 0,8 nM	+ 2,1 nM	+ 44,4 nM	x	+	+	x	x	x
253 RPFGA-1 (LP08127)	+ 0,7 nM	x	x	x	x	+	x	x	+
326 RPFGA-1 (LP08137)	+ 0,6 nM	x	x	x	x	+	x	x	x
56 RPFGA-1 (LP08103)	x	x	+ 7,7 nM	x	x	x	+	+	+
152 RPFGA-1 (LP08104)	x	x	+	x	+	+	x	x	x
164 RPFGA-1 (LP08106)	x	x	+	x	x	x	+	x	+
173 RPFGA-1 (LP08107)	x	x	+	x	+	+	x	x	x
XTM4 (LP08130)	+ 1,37 nM	+ 1,79 nM	+ 34,6 nM	x	+	+	x		

000000
72300

El ensayo ELISA competitivo demostró que

- 5 mAbs bloquean fuertemente la interacción hRPFGA-S100B, a saber
 - 158 RPFGA-1 (LP08105) con una $IC_{50} = 0,109$ [0,071; 0,166] $\mu\text{g/mL}$ (0,72 nM)
 - 240 RPFGA-1 (LP08108) con una $IC_{50} = 0,123$ [0,073; 0,204] $\mu\text{g/mL}$ (0,82 nM)
 - 166 RPFGA-1 (LP08122) con una $IC_{50} = 0,128$ [0,093; 0,176] $\mu\text{g/mL}$ (0,85 nM)
 - 253 RPFGA-1 (LP08127) con una $IC_{50} = 0,108$ [0,082; 0,131] $\mu\text{g/mL}$ (0,72 nM)
 - 326 RPFGA-1 (LP08137) con una $IC_{50} = 0,097$ [0,064; 0,148] $\mu\text{g/mL}$ (0,64 nM)
 - XT-M4(LP08130) con una $IC_{50} = 0,208$ [0,117; 0,368] $\mu\text{g/mL}$ (1,37 nM)
- 2 mAbs bloquean la interacción hRPFGA-HMGB1, a saber
 - 158 RPFGA-1 (LP08105) con una $IC_{50} = 0,290$ [0,189; 0,447] $\mu\text{g/mL}$ (1,39 nM)
 - 240 RPFGA-1 (LP08108) con una $IC_{50} = 0,310$ [0,270; 0,463] $\mu\text{g/mL}$ (2,06 nM)
 - XT-M4 (LP08130) con una $IC_{50} = 0,272$ [0,168 ; 0,439] $\mu\text{g/mL}$ (1,79 nM)
- 4 mAbs alteran la interacción hRPFGA-S100A6, a saber
 - 56 RPFGA-1 (LP08103): $IC_{50} = 1,16$ [0,47; 2,80] $\mu\text{g/mL}$ (7,73 nM)
 - 240 RPFGA-1 (LP08108) con una $IC_{50} = 6,66$ [4,33; 10,20] $\mu\text{g/mL}$ (44,4 nM)
 - 166 RPFGA-1 (LP08122) con una $IC_{50} = 8,33$ [6,20; 11,20] $\mu\text{g/mL}$ (55,5 nM)
 - 158 RPFGA-1 (LP08105) con una $IC_{50} = 6,79$ [5,01; 9,21] $\mu\text{g/mL}$ (45,3 nM)
 - XT-M4 (LP08130) con una $IC_{50} = 5,20$ [3,18; 8,53] $\mu\text{g/mL}$ (34,6 nM)

EJEMPLO 5: Caracterización de mAbs en ensayo Biacore

El ensayo se basa en un ensayo de captura que usa Fc IgG anti-ratón inmovilizado sobre chip CM5. Para la inmovilización de anticuerpo anti-Fc se usó HBS-EP como tampón de arrastre. Se llevó a cabo un acoplamiento estándar de amina a un chip CM5 con un tiempo de contacto de 11 minutos y un caudal de 10 $\mu\text{L/min}$. Se usó acetato de sodio 10 mM pH 5,0 como tampón de inmovilización. La concentración de proteína (Fc anti-ratón, Biacore BR-1008-38) fue de 100 $\mu\text{g/mL}$.

Para los análisis de unión se usaron mAb anti-RPFGA SN diluido en tampón de arrastre a 1/10 (caudal 5 $\mu\text{L/min}$) y sRPFGA (V-C1-C2) lote LP08062 diluido en tampón de arrastre a 15 nM (caudal 50 $\mu\text{L/min}$) como analito y ligando, respectivamente (tampón de arrastre: HBS-P + BSA 12 mg/mL + CM Dextran 12 mg/mL y disolución de

regeneración: Glicina 10 mM pH 1,7). Se usó un análisis Langmuir 1:1 como modelo de ajuste. Los resultados de presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Unión de RPFGA humano a mAbs anti-hRPFGA inmovilizados

	BIAcore		
	kon	koff	K _D
56 RAGE-1	2,89E+06	5,39E-03	1,87E-09
95 RAGE-1	2,66E+06	1,23E-03	4,62E-10
130 RAGE-1	5,76E+06	1,36E-03	2,36E-10
140 RAGE-1	5,19E+06	1,57E-03	3,03E-10
152 RAGE-1	3,86E+06	2,65E-03	6,87E-10
158 RAGE-1	4,02E+06	2,53E-03	6,29E-10
164 RAGE-1	1,80E+06	2,03E-03	1,13E-09
166 RAGE-1	3,24E+06	7,58E-04	2,34E-10
173 RAGE-1	3,35E+06	2,27E-03	6,78E-10
183 RAGE-1	1,58E+06	2,73E-03	1,73E-09
184 RAGE-1	2,74E+06	1,63E-03	5,95E-10
210 RAGE-1	3,88E+06	1,07E-03	2,76E-10
240 RAGE-1	3,47E+06	7,69E-04	2,22E-10
250 RAGE-1	3,58E+06	1,99E-03	5,56E-10
253 RAGE-1	3,89E+06	1,99E-03	5,12E-10
259 RAGE-1	4,34E+06	2,24E-03	5,16E-10
283 RAGE-1	5,29E+06	1,96E-03	3,71E-10
298 RAGE-1	4,67E+06	2,42E-04	5,18E-11
316 RAGE-1	5,54E+06	1,77E-03	3,19E-10
326 RAGE-1	2,87E+06	1,71E-03	5,96E-10
347 RAGE-1	3,41E+06	2,27E-03	6,66E-10
400 RAGE-1	1,75E+06	3,14E-04	1,79E-10
499 RAGE-1	1,98E+06	1,57E-03	7,93E-10
501-4 RAGE-1	1,20E+06	1,03E-04	8,58E-11
513 RAGE-1	2,69E+06	1,58E-03	5,87E-10
529 RAGE-1	3,06E+06	1,69E-03	5,52E-10
544 RAGE-1	2,79E+06	1,58E-03	5,66E-10

DE2009/203

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido o complejo polipeptídico que comprende al menos dos secuencias de aminoácidos o variantes funcionalmente activas de las mismas, en donde las al menos dos secuencias de aminoácidos son

- SEC ID N°: 1 y SEC ID N°: 24,
- SEC ID N°: 2 y SEC ID N°: 25,
- SEC ID N°: 3 y SEC ID N°: 26,
- SEC ID N°: 4 y SEC ID N°: 27,
- SEC ID N°: 5 y SEC ID N°: 28,
- SEC ID N°: 6 y SEC ID N°: 29,
- SEC ID N°: 7 y SEC ID N°: 30,
- SEC ID N°: 8 y SEC ID N°: 31,
- SEC ID N°: 9 y SEC ID N°: 32,
- SEC ID N°: 10 y SEC ID N°: 33,
- SEC ID N°: 11 y SEC ID N°: 34,
- SEC ID N°: 12 y SEC ID N°: 35,
- SEC ID N°: 13 y SEC ID N°: 36,
- SEC ID N°: 14 y SEC ID N°: 37,
- SEC ID N°: 15 y SEC ID N°: 38,
- SEC ID N°: 16 y SEC ID N°: 39,
- SEC ID N°: 17 y SEC ID N°: 40,
- SEC ID N°: 18 y SEC ID N°: 41,
- SEC ID N°: 19 y SEC ID N°: 42,
- SEC ID N°: 20 y SEC ID N°: 43,
- SEC ID N°: 21 y SEC ID N°: 44,
- SEC ID N°: 22 y SEC ID N°: 45, y/o
- SEC ID N°: 23 y SEC ID N°: 46,

en donde dichas secuencias están dispuestas para permitir la unión específica al "receptor para productos finales de glicosilación avanzada" (RPFGA).

2. El polipéptido o complejo polipeptídico de la reivindicación 1, en donde la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 1 a 23

comprende la región determinante de complementariedad L3 (CDR L3), preferiblemente CDR L1, CDR L2 y CDR L3, de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 1 a 23; y/o

en donde la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 24 a 46 comprende la región determinante de complementariedad H3 (CDR H3), preferiblemente CDR H1, CDR H2 y CDR H3, de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 24 a 46.

3. El polipéptido o complejo polipeptídico de la reivindicación 1 ó 2,

i) en donde la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 6, SEC ID N°: 7, SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 9, SEC ID N°: 10, SEC ID N°: 11, SEC ID N°: 12, SEC ID N°: 13, SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 17, SEC ID N°: 18, SEC ID N°: 19, SEC ID N°: 20, SEC ID N°: 21, SEC ID N°: 22 y/o SEC ID N°: 23, o una variante funcionalmente activa de las mismas, es un dominio variable de una cadena ligera (VL); y/o ii) en donde la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 24, SEC ID N°: 25, SEC ID N°: 26, SEC ID N°: 27, SEC ID N°: 28, SEC ID N°: 29, SEC ID N°: 30, SEC ID N°: 31, SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 34, SEC ID N°: 35, SEC ID N°: 36, SEC ID N°: 37, SEC ID N°: 38, SEC ID N°: 39, SEC ID N°: 40, SEC ID N°: 41, SEC ID N°: 42, SEC ID N°: 43, SEC ID N°: 44, SEC ID N°: 45 y/o SEC ID N°: 46, o una variante funcionalmente activa de las mismas, es un dominio variable de una cadena pesada (VH).

4. El polipéptido o complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polipéptido o complejo polipeptídico es un anticuerpo.

5. El polipéptido o complejo polipeptídico de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv ligado con disulfuro, un scFv, un (scFv)₂, un anticuerpo bivalente, un anticuerpo bi-específico, un anticuerpo multi-específico, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo y/o un minicuerpo.

6. El polipéptido o complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido o complejo polipeptídico comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en: 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.
7. El polipéptido o complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la variante funcionalmente activa
- a) es un fragmento funcionalmente activo que consiste en al menos un 60 %, preferiblemente al menos un 70 %, más preferiblemente al menos un 80 %, aún más preferiblemente al menos un 90 %, incluso más preferiblemente al menos un 95 %, más preferiblemente un 99 % de una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46;
 - b) es una variante funcionalmente activa que tiene al menos un 60 %, preferiblemente al menos un 70 %, más preferiblemente al menos un 80 %, aún más preferiblemente al menos un 90 %, incluso más preferiblemente al menos un 95 %, lo más preferiblemente un 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46; o
 - c) consiste en una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46, y de a 50 resto(s) de aminoácido adicional(es), preferiblemente de 1 a 40, más preferiblemente de 1 a 30, incluso más preferiblemente como mucho de 1 a 25, aún más preferiblemente como mucho de 1 a 10, lo más preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5 resto(s) de aminoácido adicional(es).
8. El polipéptido o complejo polipeptídico de 7, en donde la variante funcionalmente activa se deriva de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46 de cualquiera de las SEC ID N°: 1 a 46 mediante una o más sustituciones de aminoácido conservativas.
9. Uno o más ácido(s) nucleico(s) que codifica(n) para el polipéptido o complejo polipeptídico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. El(los) nucleico(s) de la reivindicación 9, en donde el(los) ácido(s) nucleico(s) está(n) localizados en un vector.

5 11. Una célula que produce un anticuerpo como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8.

12. Una molécula de unión capaz de unirse a RPFGA y que comprende el polipéptido o complejo polipeptídico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

10

13. Una composición para su uso como medicamento, comprendiendo la composición al menos un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o al menos un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9.

15

14. La composición de la reivindicación 13 para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con RPFGA, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en sepsis, choque séptico, listeriosis, enfermedad inflamatoria, que incluye artritis reumatoide y psoriática y enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, artritis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria crónica aguda, enfermedad cardiovascular, disfunción eréctil, diabetes, complicaciones de la diabetes, vasculitis, nefropatía, retinopatía, neuropatía, amiloidosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética y enfermedad de Alzheimer, especialmente diabetes y/o un trastorno inflamatorio.

20

25

15. Un método para diagnosticar una enfermedad o trastorno relacionado con RPFGA como se ha definido en la reivindicación 13, que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una muestra obtenida de un sujeto con el polipéptido o complejo polipeptídico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

30

7 o la molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 12; y

(b) detectar la cantidad de RPFGA,

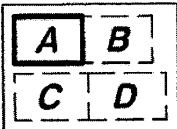
en donde una alteración de la cantidad de receptor RPFGA respecto a un control es indicativa de una enfermedad o trastorno relacionado con RPFGA.

DE2009/203 WO

RESUMEN

- 5 La presente invención se refiere a un polipéptido o complejo polipeptídico que comprende al menos dos secuencias de aminoácidos dispuestas de tal modo que se permita la unión específica del "receptor para productos finales de glicosilación avanzada" (RPFGA), uno o más ácido(s) nucleico(s) que codifica(n) para el polipéptido o complejo polipeptídico, una célula que produce un anticuerpo contra RPFGA, una
- 10 composición farmacéutica que comprende al menos un polipéptido o ácido nucleico como se ha definido anteriormente, opcionalmente para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con RPFGA y un método para diagnosticar una enfermedad o trastorno relacionado con RPFGA.

Fig. 1(A)



WO2009/203

Regiones variables de cadenas ligeras con CDRs L1, L2 y L3 indicadas:

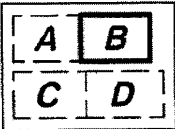
SEQ ID NO	1	2	4	5
	12345678901234567890123	<-----L-1----->	123456789012345	<-L-2->
1	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGI-----	NVAVYQOKPGQSPKALIY	SASYRYS
2	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHFLTGLTG	GTNNRAP
3	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMT	CASSSVS-----	YMHVYQOKSGTSPKRWIS	DTSKLAS
4	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTIS	CASSSVS-----	YMYWYQOKPGSSPKPWY	RTSNLAS
5	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS	CRASKSVGTSDDS--	YMHVYQOKPGQPPKLLIY	LASNLES
6	SDVVLTTQPLSLFPVNIQDQAS	ISCKSTKSLNSDGFT-	YLDWYLQKPGQSPQLLIY	LVSNNRFS
7	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSC	KASENVG-----	TYVSWYQOKPEQSPKLLIY	GASNRYT
8	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMS	CKSSQSVLYSSNQKNYLAW	YQOKPGQSPKLLIY	WASTRES
9	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSV	TCASQNVGT-----	NVAVYQOKPGQSPKALIY	SASYRYS
10	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSC	KASENVGT-----	YVSWYQOKPEQSPKLLIY	GASNRYT
11	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS	CRASKSVSTSGYS--	YMHVYQOKPGQPPKLLIY	LASHLES
12	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHFLTGLIG	GTNNRAP
13	SDVVLTTQPLSLFPVSIQDQAS	ISCKSTKSLNSDGFT-	YLDWYLQKPGQSPQLLIY	LVSNNRFS
14	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSV	TCASQNVGT-----	NVAVYQOKPGQSPKALIY	SASYRYS
15	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMS	CKSSQTLLYSSNQKNYLAW	YQOKPGQSLKLLIY	WASTRES
16	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHFLTGLIG	GTNNRAP
17	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHFLTGLI	GTNNRAP
18	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS	CRASKSVSISGYS--	YLVWYQOKPGQSPKLLIY	LASNLES
19	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSI	TCASQNVGT-----	AVAVYQOKPGQSPKLLIY	SASNRYT
20	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTIT	CKASDRINY-----	WLAWYQOKPGNAPRLLIS	GATTLET
21	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSI	TCASQDVST-----	AVAVYQOKPGQSPKLLIY	SASYRYT
22	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHFLTGLIG	GTNNRAP
23	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSN---	YANWVQEKPDHFLTGLIG	GTNNRSP

1 / 9

RS

000000

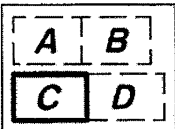
Fig. 1(B)



Regiones variables de cadenas ligeras con CDRs L1, L2 y L3 indicadas:

6	7	8	9	1	1	SEQ ID
				0	1	NO
34567890123456789012345678901234				<---	L-3-->	678901234567
GVPDRFTGSGSGTDFTLIISNVQSEDLAEYFCQQYNN	--	YPRT	FGGGTKLEIK			1
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYS	--	NHWV	FGGGTKLTVL			2
GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSS	--	NPPT	FGGGTKLEIK			3
GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPPMYT			FGGGTKLEIK			4
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSR	--	ELYT	FGGGTKLEIK			5
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQSNY	--	LPPT	FGGGTKVEIK			6
GVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYT	--	YPYT	FGGGTKLEIK			7
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYL	--	SSYT	FGGGTKLEIK			8
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYN	--	SYPLT	FGAGTKLELK			9
GVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLADYHCGQSYS	--	YPYT	FGGGTKLEIK			10
GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEEDAATYYCQHSRE	--	LPWT	FGGGTKLEIK			11
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYS	--	NHFWV	FGGGTKLTVL			12
GVPDSFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQSNY	--	FPLT	FGGGTKLEIK			13
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEFFCQQYNS	--	YPLT	FGAGTKLELK			14
GVPDRFAGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYFG	--	YPYT	FGGGTKLEIK			15
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYS	--	NHWV	FGGGTKLTVL			16
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYS	--	NHWV	FGGGTKLTVL			17
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRE	--	LPYT	FGGGTKLEIK			18
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFCQQYSS	--	YPLLT	FGAGTKLELK			19
GVPDRFSGSGSGKDYTLTSLQTEDVATYYCQQYWS	--	TPYT	FGGGTKLELK			20
GVPDRFTGSGSGTDFFTISSVQAEDLAVYYCQQHYN	--	TPRT	FGGGTKLEIK			21
DVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYS	--	NHWV	FGGGTKLTVL			22
GVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYS	--	NHLY	FGGGTKLTVL			23

Fig. 1(C)



Regiones variables de cadenas pesadas con CDRs H1, H2 y H3 indicadas:

SEQ ID	1	1	1	1	1
NO	1	2	3	4	5
	8901234567890123456789012	<-----H1----->	56789012345678	<-----H2----->	
24	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKAS	GYTFTS	--YFIH	WVKQRPQG	LEWIGWIYPGNV--NTK
25	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKAS	GYTFTS	--YWMH	WVKQRPQG	LEWIGESNPSNG--RTN
26	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSKAAS	GFTFSS	--YVMS	WVRQSP	PEKRLEWVAEISSGGS--YTY
27	QVQLQQPGAELVKPGASVRLSCKAS	GYTFTS	--YWMH	WVKQRPQG	LEWIGETINPSNG--RTN
28	DVQLQESGPDLVKPSQSLTCTVT	GYSITSG	--YSWH	WIRQFPGN	KLEWMGYIHYSG--STN
29	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTD	--YSMH	WVKQAPGK	GKLKWMGWINTETG--EPT
30	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKAS	GYTFTN	--YWMH	WVKQRPQG	LEWIGNIYPGSG--STN
31	QVQLQQSGPELVKPGTISRISCKAS	GYTFTS	--YYIH	WVKQRPQG	LEWIGWIYPGNV--ITN
32	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCLVAS	GFTFSN	--YWMH	WVRQSP	PEKLEWVAEIRLKSNNYATH
33	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKAS	GYSFTS	--YWMH	WVKQRPQG	LEWIGAIFFPGNS--DTT
34	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCAS	GYAFTN	--YLIE	WVKQRPQG	LEWIGMINPGSG--GTN
35	HSEIQLQQTGPPELVKPGASVKISCKAS	GYSFTD	--YIMV	WVKQSHGK	SLEWIGTINPYYG--STS
36	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTD	--YSMH	WVKQAPGK	GKLKWMGWINTETG--EPT
37	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCLVAS	GFTFSN	--YWMH	WVRQSP	PEKLEWVAEIRLKSNNYATH
38	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKAS	GYTFTD	--YYIH	WVKQRPQG	LEWIGWIYPGNV--ITK
39	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCAS	GYAFTN	--YLID	WVNQRPQG	LEWIGVINPGSG--GTN
40	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCAS	GYAFTN	--YLIE	WVKQRPQG	LEWIGVINPGSG--GTN
41	QVQLQQSGPELVVRPGASVKMSCKAS	GYTFTS	--YWMH	WVKQRPQG	LEWIGMIDPSNS--ETR
42	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSKAAS	GFAFSS	--YDMS	WVRQTPEK	RLEWVAEISSGGS--YTS
43	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKAS	GYTFTD	--YWMH	WVKQRPQG	LEWIGFINPSTV--YTE
44	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKAS	GYTFTS	--YWMH	WVKQRPQG	LEWIGAIYPGDS--DTY
45	EVMLVDGGGLVKPGGSLKLSKAAS	GFTFRS	--YAMS	WVRQTPEK	RLEWVAEISSGGS--YTY
46	HSEIQLQQTGPPELVKPGASVKISCKAS	GYSFTD	--YIML	WVKQSHGK	SLEWIGNINPYYG--STF

Fig. 1(D)



Regiones variables de cadenas pesadas con CDRs H1, H2 y H3 indicadas:

1	1	2	2	2	SEQ ID
8	9	0	1	4	NO
123456789012345678901234567890123456789				<-----H-3----->0123456789	
YNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSNLTSEDSAVYFCVR	GQL			GDYWGQGITLTVSS	24
YNEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR	APYYG			FDYWGQGTTLTVSS	25
YPDVTVGRFTISRDNDKNTLYLEMSSLRSEDTAMYYCAR	PPYGKDA			MDYWGQGTSTVTVSS	26
YNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR	DGLGYRPIA			MDYWGQGTSTVTVSS	27
YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCAR	GGD			FAYWGQGTTLTVSA	28
YADDFKGRFAFSLETSASTAYLLINNLTEDTATYFCAR	DYLYYYA			MDYWGQGTSTVTVSS	29
YDEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTR	LRRG			IAYWGQGTTLTVSA	30
YHEKFKGKASLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR	EDP			FAYWGQGTTLTVSA	31
YAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNDLRAEDPGIYYCIR	DYGNYA			MDHWGQGTSTVTVSS	32
YNQKFKGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTNEDSAVYYCTG	LRRG			FPYWGQGTTLTVSV	33
YNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR	GRGGHYRY			FDVWGAGTTTVTVSS	34
YNLKFKGKATLTVDKSSSTANMQLNSLTSEDSAVYYCAR	LRLYA			MDYWGQGTSTVTVSS	35
YADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLTEDTATYFCAR	DYLYYYA			MDYWGQGTSTVTVSS	36
YAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYFCIR	DYGNYA			MDYWGQGTSTVTVSS	37
YNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR	YDYDYA			MDYWGQGTSTVTVSS	38
YNEKFTGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR	RRVDT			MDYWGQGTSTVTVSS	39
YSERFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAS	YRYDGG			MDYWGQGTSTVTVSS	40
LNQKFKDKATLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR	NFYGSS			LRVWGAGTTTVTVSS	41
YPDSVQGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTALYYCAS	SQLPPYA			MDYWGQGTSTVTVSS	42
YIPKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR	SDGGWY			FDVWGAGTTTVTVSS	43
YNQKFKGKAKLTAVTSTSTAYMELSSLTNEDSAVYYCTR	NW			DYWGQGTTLTVSS	44
YPDSVRGRFTTSRDNKGNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCAR	HGGNYSAW			FTYWGQGTTLTVSA	45
YNLKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAR	SDYWY			FDVWGAGTTTVTVSS	46

Fig. 2

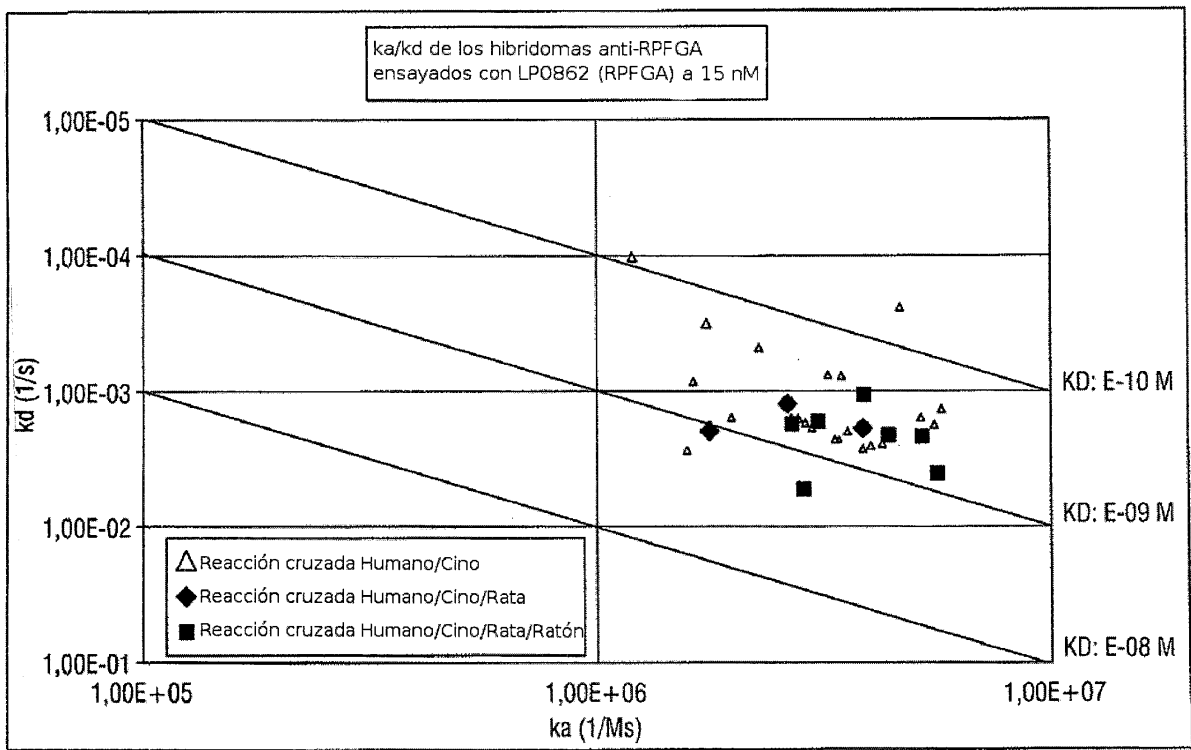


Fig. 3A

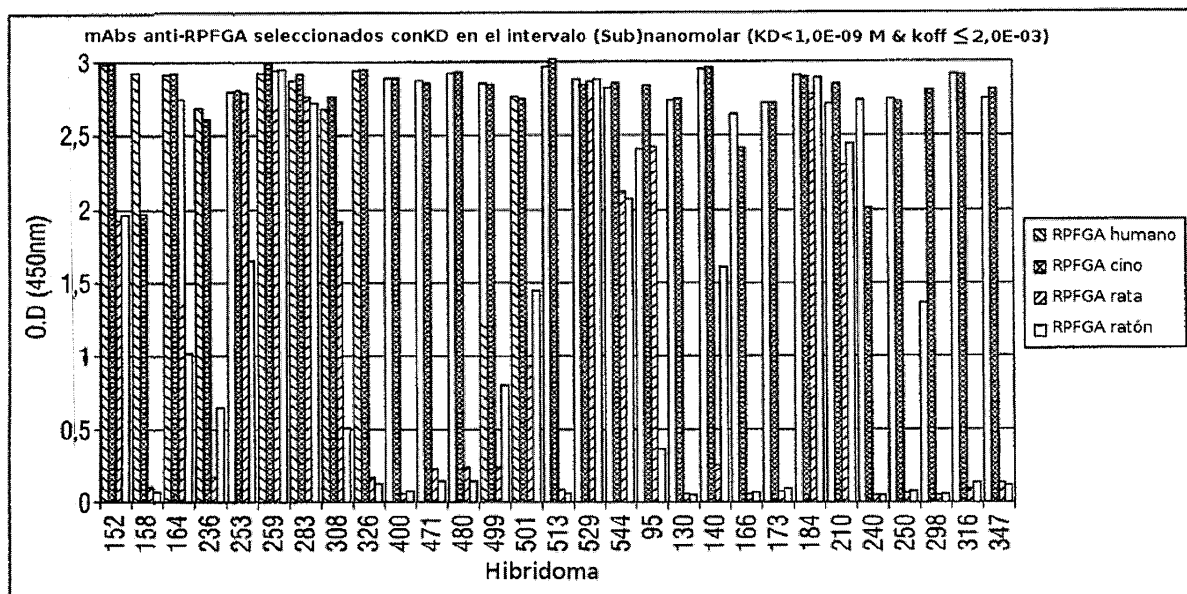


Fig. 3B

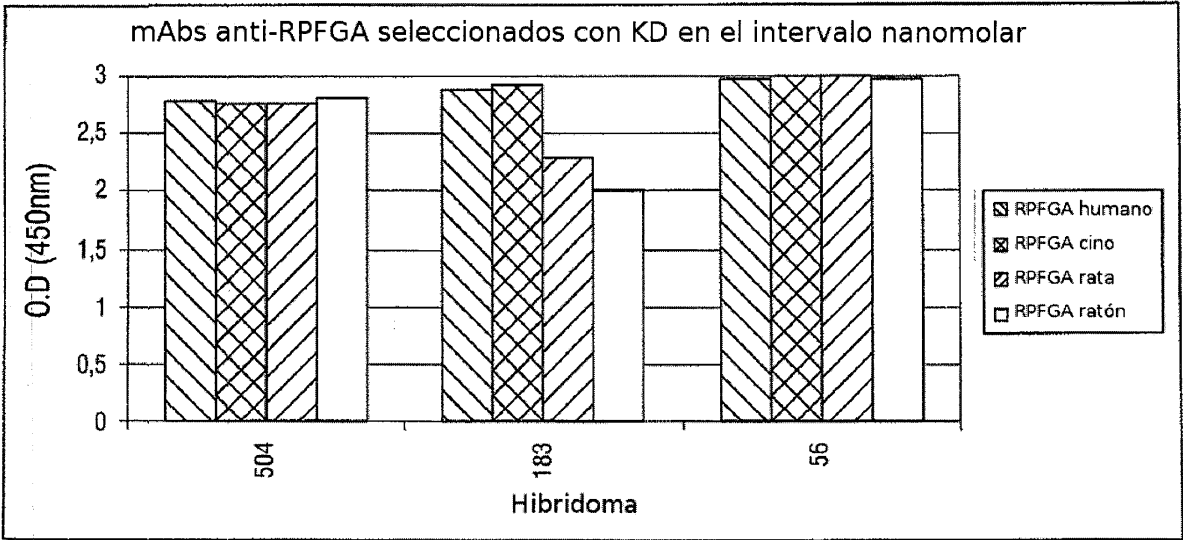
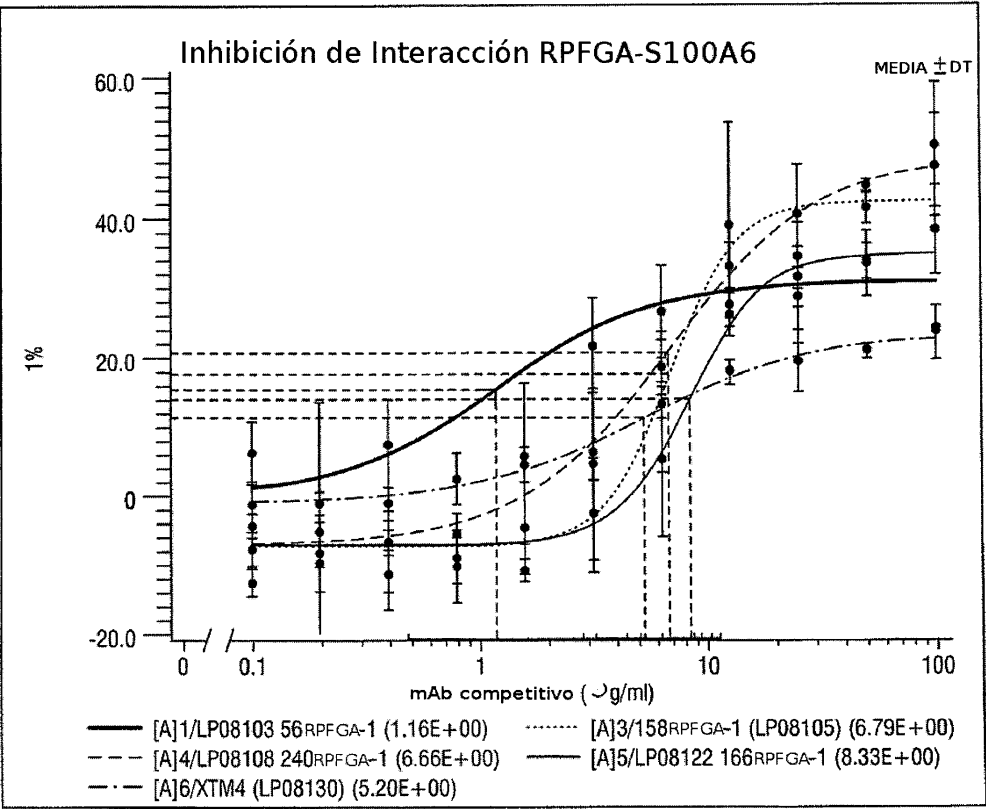


Fig. 4



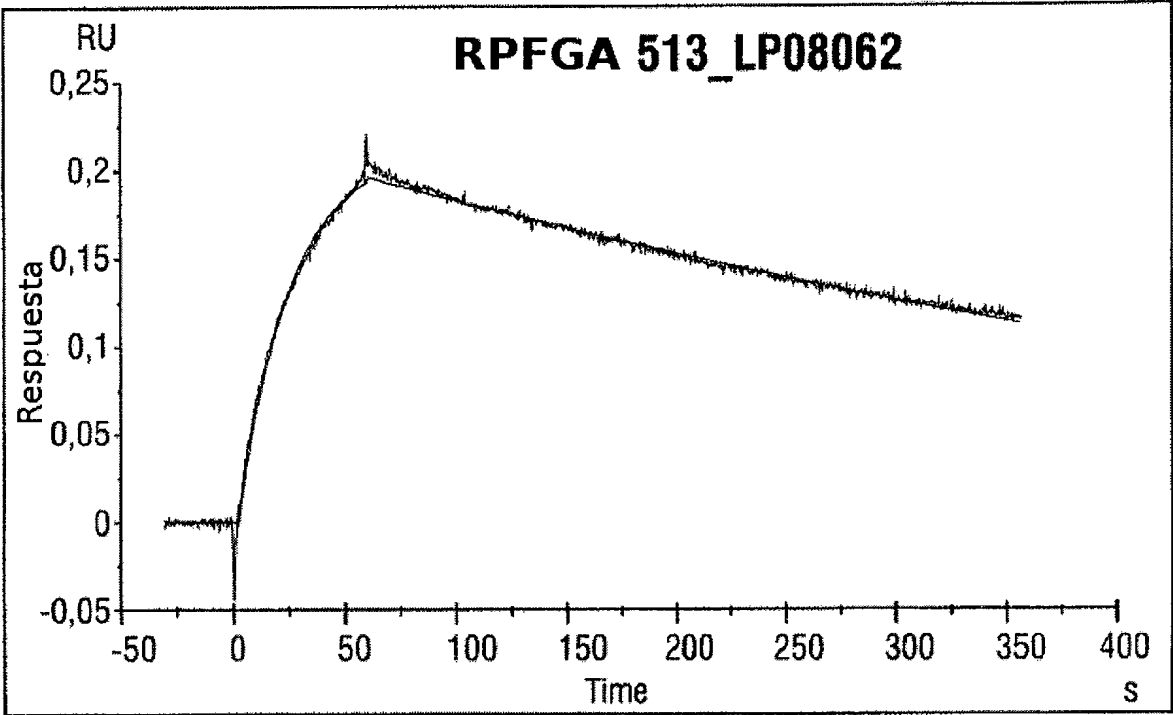


Fig: 5A

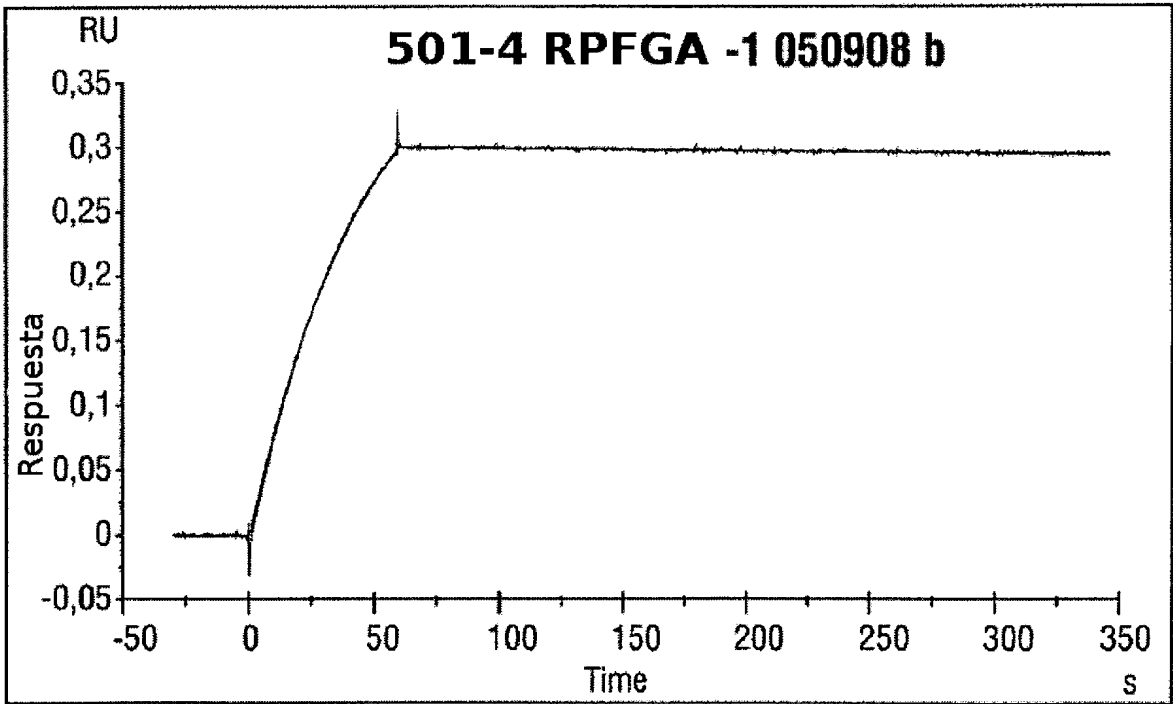


Fig: 5B

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Sanofi-Aventis
- <120> polipéptidos para unión al "receptor para productos finales de glicosilación avanzada" así como composiciones y métodos que implican a los mismos
- <130> DE2009/203
- <160> 51
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> región variable para cadena ligera
- <400> 1

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

- <210> 2
- <211> 109
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> región variable para cadena ligera

<400> 2

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Thr Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 3

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> región variable para cadena ligera

<400> 3

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 Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser
35 40 45

Asp Thr Ser Lys 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 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> región variable para cadena ligera

<400> 4

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

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn 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 Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Pro Met
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 5

<211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> región variable para cadena ligera

<400> 5

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

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

Asp Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

Glu Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> región variable para cadena ligera

<400> 6

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

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn
 20 25 30

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

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

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

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

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

Lys

- <210> 7
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> región variable para cadena ligera
- <400> 7

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 8

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 10

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 11

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

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

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser His Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

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

<210> 12
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 12

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

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

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

- <210> 13
- <211> 113
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> región variable para cadena ligera
- <400> 13

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

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn
20 25 30

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

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

Pro Asp Ser Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln

85 90 95
Ser Asn Tyr Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 14

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 15
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 15

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Ala Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 16

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> región variable para cadena ligera

<400> 16

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 17
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 17

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 18

<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 18

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

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

<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 19

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

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

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 20

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

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Arg Ile Asn Tyr Trp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 21

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Asn Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena ligera

<400> 22

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

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

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

- <210> 23
- <211> 109
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> región variable para cadena ligera
- <400> 23

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

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

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

His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 24
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 24

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

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

Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

Val Ser Ser
 115

<210> 25
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 25

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ser Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Pro Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 26

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

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

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

Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Pro Pro Tyr Gly Lys Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 27
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 27

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

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

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

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Tyr Arg Pro Ile Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 28

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ala
115

<210> 29
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 29

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

1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 30

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

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

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

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Leu Arg Arg Gly Ile Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ala
 115

<210> 31
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 31

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

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Ile Thr Asn Tyr His Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asp Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ala

115

<210> 32
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 32

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

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

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asp Leu Arg Ala Glu Asp Pro Gly Ile Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ile Arg Asp Tyr Gly Asn Tyr Ala Met Asp His Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 33
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 33

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Gly Leu Arg Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Val
115

<210> 34
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 34

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

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Gly Gly His Tyr Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> región variable para cadena pesada

<400> 35

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

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

Asp Tyr Ile Met Val Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Thr Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Leu
50 55 60

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Leu Arg Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 36
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 36

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 37

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 38

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

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 39
- <211> 117
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> región variable para cadena pesada
- <400> 39

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

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

Leu Ile Asp Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 40

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

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 41
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 41

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

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

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Phe Tyr Gly Ser Ser Leu Arg Val Trp Gly Ala Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 42

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ser Ser Gln Leu Pro Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 43

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

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

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 44
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 44

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

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser

<210> 45
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 45

Glu Val Met Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

15

10

5

1

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

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Gly Asn Tyr Ser Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 46
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> región variable para cadena pesada

<400> 46

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

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

Asp Tyr Ile Met Leu Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Leu
50 55 60

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 47
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- <223> Secuencia motivo CDR-L3

- <220>
- <221> Variante
- <222> (3)..(3)
- <223> Xaa = cualquier aminoácido

- <400> 47

Phe Gly Xaa Gly
1

- <210> 48
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- <223> Secuencia motivo CDR-H1

- <220>
- <221> Variante
- <222> (2)..(2)
- <223> Xaa = cualquier aminoácido

- <220>
- <221> Variante
- <222> (3)..(3)
- <223> Xaa = cualquier aminoácido

<220>
<221> Variante
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 48

Cys Xaa Xaa Xaa
1

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> secuencia motivo CDR-H2

<400> 49

Leu Glu Trp Ile Gly
1 5

<210> 50
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> secuencia motivo CDR-H3

<220>
<221> Variante
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 50

Trp Gly Xaa Gly
1

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sustancia inmunoestimuladora

<400> 51

Lys Leu Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys
1 5 10

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s)		SANOFI			
(72) Inventor(es)		JOCHEN HUBER, FRANCIS BLANCHE, TARIK DABDOUBI, FABIENNE SOUBRIER			
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		09290778.1		09/10/2009	EP
		09290845.8		05/11/2009	EP
(66) Fecha inicio fase nacional: (66) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 08/10/2010 No. de solicitud PCT/EP2010/065124				(87) Publicación internacional Fecha: 14/04/2011 N° publicación: WO 2011/042548 A1	
(54) Título: POLIPÉPTIDOS PARA UNIÓN AL "RECEPTOR PARA PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA" ASÍ COMO COMPOSICIONES Y MÉTODOS QUE IMPLICAN A LOS MISMOS					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) N° Prioridad 09290778.1 09290845.8 (32) Fecha 09/10/2009 05/11/2009 (33) País EP EP		(51) int. Cl.: (71) Solicitante(s) SANOFI (72) Inventor(es) JOCHEN HUBER FRANCIS BLANCHE Y OTROS (74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS A.	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 08/10/2010 N° de solicitud PCT/EP2010/065124		(87) Publicación internacional Fecha: 14/04/2011 N° publicación: WO 2011/042548 A1	
(54) Titulo: POLIPÉPTIDOS PARA UNIÓN AL "RECEPTOR PARA PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA" ASÍ COMO COMPOSICIONES Y MÉTODOS QUE IMPLICAN A LOS MISMOS			

Reivindicación(es):

1.- Un polipéptido o complejo polipeptídico que comprende al menos dos secuencias de aminoácidos o variantes funcionalmente activas de las mismas, en donde las al menos dos secuencias de aminoácidos son

- SEC ID N°: 1 y SEC ID N°: 24,
- SEC ID N°: 2 y SEC ID N°: 25,
- SEC ID N°: 3 y SEC ID N°: 26,
- SEC ID N°: 4 y SEC ID N°: 27,
- SEC ID N°: 5 y SEC ID N°: 28,
- SEC ID N°: 6 y SEC ID N°: 29,
- SEC ID N°: 7 y SEC ID N°: 30,
- SEC ID N°: 8 y SEC ID N°: 31,
- SEC ID N°: 9 y SEC ID N°: 32,
- SEC ID N°: 10 y SEC ID N°: 33,
- SEC ID N°: 11 y SEC ID N°: 34,
- SEC ID N°: 12 y SEC ID N°: 35,
- SEC ID N°: 13 y SEC ID N°: 36,
- SEC ID N°: 14 y SEC ID N°: 37,
- SEC ID N°: 15 y SEC ID N°: 38,
- SEC ID N°: 16 y SEC ID N°: 39,
- SEC ID N°: 17 y SEC ID N°: 40,
- SEC ID N°: 18 y SEC ID N°: 41,
- SEC ID N°: 19 y SEC ID N°: 42,
- SEC ID N°: 20 y SEC ID N°: 43,
- SEC ID N°: 21 y SEC ID N°: 44,
- SEC ID N°: 22 y SEC ID N°: 45, y/o
- SEC ID N°: 23 y SEC ID N°: 46,

en donde dichas secuencias están dispuestas para permitir la unión específica al "receptor para productos finales de glicosilación avanzada" (RPFGA).

2. El polipéptido o complejo polipeptídico de la reivindicación 1, en donde la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 1 a 23 comprende la región determinante de complementariedad L3 (CDR L3), preferiblemente CDR L1, CDR L2 y CDR L3, de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 1 a 23; y/o en donde la variante funcionalmente activa de cualquiera de las secuencias SEC ID N°: 24 a 46 comprende la región determinante de complementariedad H3 (CDR H3), preferiblemente CDR H1, CDR H2 y CDR H3, de la correspondiente secuencia de SEC ID N°: 24 a 46.

3. El polipéptido o complejo polipeptídico de la reivindicación 1 ó 2,

i) en donde la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 6, SEC ID N°: 7, SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 9, SEC ID N°: 10, SEC ID N°: 11, SEC ID N°: 12, SEC ID N°: 13, SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 17, SEC ID N°: 18, SEC ID N°: 19, SEC ID N°: 20, SEC ID N°: 21, SEC ID N°: 22 y/o SEC ID N°: 23, o una variante funcionalmente activa de las mismas, es un dominio variable de una cadena ligera (VL); y/o ii) en donde la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 24, SEC ID N°: 25, SEC ID N°: 26, SEC ID N°: 27, SEC ID N°: 28, SEC ID N°: 29, SEC ID N°: 30, SEC ID N°: 31, SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 34, SEC ID N°: 35, SEC ID N°: 36, SEC ID N°: 37, SEC ID N°: 38, SEC ID N°: 39, SEC ID N°: 40, SEC ID N°: 41, SEC ID N°: 42, SEC ID N°: 43, SEC ID N°: 44, SEC ID N°: 45 y/o SEC ID N°: 46, o una variante funcionalmente activa de las mismas, es un dominio variable de una cadena pesada (VH).

4. El polipéptido o complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polipéptido o complejo polipeptídico es un anticuerpo.

5. El polipéptido o complejo polipeptídico de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv ligado con disulfuro, un scFv, un (scFv)₂, un anticuerpo bivalente, un anticuerpo bi-específico, un anticuerpo multi-específico, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo y/o un minicuerpo.

6. El polipéptido o complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido o complejo polipeptídico comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en: 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.

...

	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-056797- -00000-0000 Fecha: 2012-04-04 14:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR S Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 224
PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00	
☐ Indicación que se solicita una patente ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ Descripción de la invención ☐ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) Completa ☐ Incompleta ☐	
PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única	
☒ Indicación que se solicita una PCT ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) ☒ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) Completa ☒ Incompleta ☐	
DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)	
☐ Indicación que se solicita diseño industrial ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas Completa ☐ Incompleta ☐	
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)	
☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas Completa ☐ Incompleta ☐	