

Industria

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-072188- -00000-0000

Fecha: 2012-05-03 15:10:12
Tra 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 239

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº _____

54. TÍTULO: Antagonistas de II-17a

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/395

71. SOLICITANTE JANSSEN BIOTECH, INC.

DOMICILIO Pennsylvania, Estados Unidos de América.

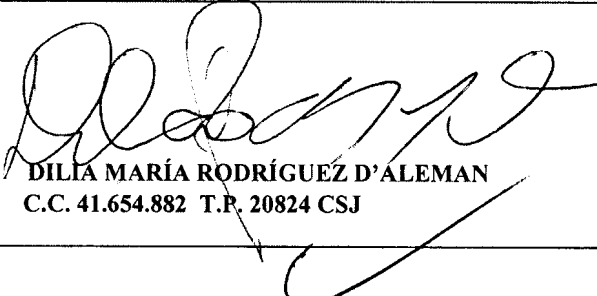
74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	radicación
	No. 12-072188- -00000-0000 Fecha: 2012-05-03 15:10:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 239	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/US2010/054662 Fecha 29 de Octubre de 2010			
Publicación Internacional No. WO 2011/053763 A2 Fecha 05 de mayo de 2011			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
Antagonistas de Il-17a			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 39/395		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
JANSSEN BIOTECH, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, Pennsylvania 19044,			
No. TELÉFONO:			
CORREO ELECTRONICO:			
CIUDAD: Pennsylvania			
LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES) VER HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.			
2.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1.			
2.			
DIRECCIÓN			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRÍGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARÍA	C.C. 41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Carrera 11 No. 86-53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088
CIUDAD	Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO clarkemodet@clarkemodet.com.co
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. Estados Unidos de América		US	61/256.862
2. Estados Unidos de América		US	61/310.919
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2009/10/30
			2010/03/05

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-42722 // 12-42725	Fecha 02/05/2012
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☒ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

ANEXO INVENTORES

1.)

NASO, Michael

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

2.)

SWEET, Raymond

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

3.)

LUO, Jinquan

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

4.)

WU, Sheng-jiun

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

5.)

ELLOSO, Merle

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

6.)

DUCATA, Daniela, Della

(Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Martinsried/Planegg, Alemania);

7.)

RAUCHENBERGER, Robert

(Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Martinsried/Planegg, Alemania);

8.)

RUTZ, Mark

(Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Martinsried/Planegg, Alemania);

9.)

ALMAGRO, Juan, Carlos

(44 Harvard Avenue, #5, Brookline, Massachusetts 02446, Estados Unidos de América);

10.)

TAUDTE, Susann

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

11.)

WU, Bingyuan

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

12.)

OBMOLLOVA, Galina

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América);

13.)

MALIA, Thomas

000002

(145 King of Prussia Road, Radnor, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América).

Antagonistas de IL-17a

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a antagonistas de anticuerpos de interleuquina 17A (IL-17A), a polinucleótidos que codifican antagonistas de anticuerpos de IL-17A o fragmentos de estos, y a métodos de elaboración y uso de estos.

Antecedentes de la Invención

La interleuquina 17A (IL-17A, CTLA-8, IL-17) es una citocina secretada por medio de células Th_T 17 activadas, células {{CD8⁺ T, células γδ T y células NK en respuesta a citocinas tales como IL-23 y TGF-β, y regula la producción de mediadores, tales como péptidos antimicrobianos (defensinas), citocinas y quemocinas proinflamatorias a partir de múltiples tipos de células, tales como fibroblastos y sinoviocitos que están involucrados en la biología neutrófila, inflamación, destrucción de órganos y defensa del huésped (revisado en Weaver y *otros*, Annu. Rev. Immunol. 25:821-52, 2007; Aggarwal y *otros*, J. Biol. Chem. 278:1910-4, 2003; Mangan y *otros*, Nature 441:231-4, 2006). IL-17A se sinergiza con otras citocinas, tales como TNF-α e IL-1β para potenciar el ambiente pro-inflamatorio.

La familia de la citocina IL-17A consiste de seis homólogos designados como IL-17A, B, C, D, E y F, cada uno con roles biológicos distintos y divergente (Kawaguchi y *otros*, J. Allergy Clin. Immunol. 114:1265-73, 2004; Kolls y Linden, Immunity 21:467-76, 2004; Moseley y *otros*, Cytokine Growth Factor Rev. 14:155-74, 2003). De los miembros de la familia, IL-17F es la que tiene mayor homología con IL-17A y comparte muchas propiedades funcionales similares tales como inducción de neutrofilia en el pulmón e inducción de citocinas pro-inflamatorias; sin embargo, en el hombre, la IL-17F es aproximadamente 10 veces menos potente que la IL-17A (Moseley y *otros*, Cytokine Growth Factor Rev. 14:155-74, 2003; Kolls y *otros*, Immunity, 21: 467-76, 2004; McAllister y *otros*, J. Immunol. 175:404-12, 2005). La IL-17A y la IL-17F pueden formar, además, heterodímeros, los cuales tienen bioactividad del intermedio in vitro (Wright y *otros*, J. Biol. Chem. 282:13447-55, 2007).

El efecto mediado por IL-17A se produce por la interacción con los receptores de Interleuquina-17 A (IL-17RA) y receptor C (IL-17RC) (Moseley y *otros*, Cytokine Growth Factor Rev. 14:155-74, 2003; Toy y *otros*, J. Immunol. 177:36-9, 2006). La IL-17F produce señales a través de los mismos receptores, aunque la afinidad de IL-17F con los receptores es significativamente menor (Kuestner y *otros*, J. Immunol. 179:5462-73, 2007). Las estructuras de cristal de la IL-17F humana y del complejo IL-17F/IL-17RA humano identificaron una cavidad putativa de unión a receptores en el homodímero del IL-17F

(Hymowitz y *otros*, EMBO J. 20:5332-41, 2001; Ely y *otros*, Nat. Inmunología 10:1245-51, 2009). Una cavidad similar fue identificada en la estructura de cristal de IL-17A humana en el complejo con un Fab neutralizante, aunque la cavidad fue ocupada parcialmente (Gerhardt y *otros*, J. Mol. Biol. 394:905-21, 2009).

5 La producción inapropiada o excesiva de IL-17A está asociada con la patología de varias enfermedades y trastornos que incluyen artritis reumatoide (Lubberts, Cytokine 41:84-91, 2008), hipersensibilidad en las vías aéreas que incluye enfermedad alérgica en las vías aéreas tales como asma (revisado en Linden, Curr. Opin. Investig. Drugs. 4:1304-12, 2003; Ivanov, Trends Pharmacol. Sci. 30:95-103, 2009), soriasis
10 (Johansen y *otros*, Br. J. Dermatol. 160:319-24, 2009), hipersensibilidad dérmica que incluye dermatitis atópica (Toda y *otros*, J. Allergy Clin. Immunol. 111:875-81, 2003), esclerosis sistémica (Fujimoto y *otros*, J. Dermatolog. Sci. 50:240-42, 2008), enfermedades inflamatorias intestinales que incluyen colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (Holtta y *otros*, Inflamm. Bowel Dis. 14:1175-84, 2008; Zhang y *otros*, Inflamm.
15 Bowel Dis. 12:382-88, 2006), y enfermedades pulmonares que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Curtis y *otros*, Proc. Am. Thorac. Soc. 4:512-21, 2007).

Se ha propuesto el uso de anticuerpos a IL-17A para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por IL-17A (publicaciones del PCT núms. WO08/021156, WO07/070750, WO07/149032, WO06/054059, WO06/013107,
20 WO08/001063, WO10/034443; solicitudes de patente de los Estados Unidos núms. US2008/095775, US2009/0175881;). Dado que la farmacocinética, los perfiles de eficacia y la seguridad de la terapéutica de anticuerpos dependerán de las composiciones específicas, existe la necesidad de anticuerpos a IL-17A humana mejorados que sean adecuados para el uso en el tratamiento de enfermedades y
25 trastornos mediados por IL-17A.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1 A-H. Secuencias de CDR de la Familia 2, 6a, 6b, 19a, y 19b antagonistas de anticuerpos de IL-17A.

30 Figura 2. Ejemplo A) IGLV3 e IGLJ; y B) genes de la línea germinal IGHV3 e IGHJ como andamios para injertar residuos de parátomos. La secuencia de mAb6785 se muestra anteriormente. Las regiones de CDR están subrayadas y los sitios de contacto del núcleo en la cadena liviana de mAb6785 (Y31, D49, Y90, F92, F93) y cadena pesada (S52, T54, F57, Y59, Q99, L100 y T101) están indicados por medio de un
35 asterisco “*”. Las regiones del marco 4 en B) están subrayadas con una doble línea. La secuencia que se muestra corresponde a alelos *01 alelos a menos que se especifique lo contrario.

000004

Figura 3. Numeración de Kabat y Chotia para selección de las cadenas liviana A) y pesada B) de los anticuerpos. Las ubicaciones de los CDR de Kabat y HV de Chothia HV se destacan en gris.

Figura 4. Ensayos de unión competitiva de A) y B) mAb1926; C) mAb317; D) mAb3171; E) y F) mAb7357 marcados con IL-17A en un formato ELISA.

Figura 5. A) Mapas de intercambio de H/D de la IL-17A complejada con distintos mAbs de anti-IL-17A. La numeración por encima de los bloques protectores corresponde a la numeración de secuencias de la IL-17A madura (sec. con núm. de ident.: 105).

Figura 6. A) la estructura molecular general del complejo IL-17A/ Fab6468. El dímero de IL-17A se muestra en gris oscuro y gris claro. Las dos moléculas de Fab se muestran en gris oscuro y gris claro, respectivamente; B) comparación del monómero de IL-17A (gris claro) e IL-17F (gris oscuro); C) dímero de IL-17A (gris claro y oscuro); D) dímero de IL-17F (gris claro y oscuro).

Figura 7. Los dos sitios de unión y el epítipo del núcleo en IL-17A para Fab6468. Los protómeros 1 y 2 están en color gris claro y oscuro, respectivamente. El epítipo del núcleo se indica por medio del óvalo negro. La línea discontinua representa los residuos desordenados.

Figura 8. Comparación de las bolsas de unión a receptores putativos de IL-17A y IL-17F. A) Vistas posterior y frontal de las bolsas P1 y P2 de IL-17A. El motivo FF del CDR3 de cadena liviana de CDR3 se muestra en la bolsa P2. B) IL-17F con motivo FF N-terminal en la bolsa P2. C) Alineamiento de secuencias -17F y IL-17F y conservación de las bolsas P1 y P2.

Figura 9. Especificidad de unión de mAb1926 a especies diferentes de proteínas de IL-17A en un formato ELISA.

Breve descripción de la Invención

Un aspecto de la invención es un anticuerpo aislado o un fragmento de este, en donde el anticuerpo se une específicamente a IL-17A humana que tiene la secuencia ilustrada en la sec. con núm. de ident.: 105 en los residuos de aminoácidos 56-68 (sec. con núm. de ident.: 157) y 100-116 (sec. con núm. de ident.: 158); o en los residuos L26, R55, E57, P59, E60, R61, Y62, S64, V65, W67, R101, E102, P103 y F110.

Otro aspecto de la invención es un anticuerpo aislado o un fragmento de este, en donde el anticuerpo se une específicamente a la cavidad de la bolsa P2 en la IL-17A humana, la cavidad de la bolsa P2 comprende residuos de aminoácidos V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110, y L112 de sec. con núm. de ident. 105.

000005

Otro aspecto de la invención es un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a IL-17A humana que compite con la unión de IL-17A humana con un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos de ciertas regiones de determinación de complementariedad de la cadena pesada (CDR, por sus siglas en inglés) 1, 2 y 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3), las secuencias de aminoácidos de ciertas regiones de determinación de complementariedad de la cadena liviana (CDR, por sus siglas en inglés) 1, 2 y 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3), las secuencias de aminoácidos de ciertas regiones variables de cadena pesada (VH, por sus siglas en inglés) o secuencias de aminoácidos de regiones variables de cadena liviana (VL por sus siglas en inglés).

Otro aspecto de la invención es un anticuerpo aislado o un fragmento de este que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende ciertos residuos de aminoácidos parátomos de la región variable de cadena liviana que interactúan con ciertos residuos de IL-17A que tienen la secuencia de aminoácidos ilustrada en la sec. con núm. de ident.: 105.

Otro aspecto de la invención es un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena liviana, en donde el anticuerpo comprende un parátomo de la región variable de cadena pesada seleccionado de los residuos F56 y Y58 según Chothia; y un parátomo de la región variable de cadena liviana seleccionado de los residuos Y91, F93 y F94 según Chothia.

Otro aspecto de la invención es un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena liviana (VL), en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de ciertas regiones de determinación de complementariedad de la cadena pesada (CDR, por sus siglas en inglés) 1, 2 y 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3), las secuencias de aminoácidos de ciertas regiones de determinación de complementariedad de la cadena liviana (CDR, por sus siglas en inglés) 1, 2 y 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3), las secuencias de aminoácido de ciertas regiones variables de cadena pesada (VH, por sus siglas en inglés) o las secuencias de aminoácidos de ciertas regiones variables de cadena liviana (VL, por sus siglas en inglés).

Otro aspecto de la invención es un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a IL-17A humana, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de ciertas cadenas pesadas y las secuencias de aminoácido de ciertas cadenas livianas.

000006

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo aislado o fragmento de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la invención es una cadena pesada del anticuerpo aislado que comprende las secuencias de aminoácidos ilustradas en las sec. con. núms. de ident.: 67, 68, 69, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100.

Otro aspecto de la invención es una cadena liviana del anticuerpo aislado que comprende las secuencias de aminoácidos ilustradas en las sec. con núms. de ident.: 76, 77, 78, 79, 80, 87, 88, 89, 90, o 91.

10 Otro aspecto de la invención es un polinucleótido que codifica una cadena pesada del anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos ilustradas en las sec. con núms. de ident.: 67, 68, 69, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 100.

15 Otro aspecto de la invención es un polinucleótido que codifica una cadena liviana del anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos ilustradas en las sec. con núms. de ident.: 76, 77, 78, 79, 80, 87, 88, 89, 90, o 91.

Otro aspecto de la invención es un vector que comprende al menos un polinucleótido de la invención.

20 Otro aspecto de la invención es una célula huésped que comprende el vector de la invención.

Otro aspecto de la invención es un método para inhibir la interacción de IL-17A con IL-17RA humana que comprende: proporcionar una IL-17A humana y una IL-17RA; y
25 contactar la IL-17A humana con un antagonista que une la IL-17A humana en al menos un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste de V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110, y L112.

Otra aspecto de la invención es un método para inhibir la actividad biológica de IL-17A que comprende: proporcionar una IL17-A humana y una IL-17RA; y contactar la IL-17A humana con un antagonista que une la IL-17A humana en al menos un residuo
30 de aminoácido seleccionado del grupo que consiste de V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110, y L112.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar una condición inflamatoria que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo aislado de la reivindicación 3 o 7 a un paciente que lo necesita durante un
35 tiempo suficiente para tratar la condición inflamatoria.

000007

Descripción Detallada de la Invención

Todas las publicaciones que incluyen, pero no se limitan a, las patentes y solicitudes de patente citadas en la presente especificación se incorporan en la presente invención como referencia tal como si se incluyesen en su totalidad.

5 Se debe entender que la terminología usada en la presente descripción tiene únicamente el propósito de describir modalidades particulares y no pretende ser limitante. A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado como lo entiende comúnmente un experto en la técnica a la que se dirige la invención.

10 Si bien en la práctica o prueba de la invención puede usarse cualquier método o cualquier material similar a los descritos en la presente descripción, a continuación se describen en la presente descripción métodos y materiales ilustrativos. La siguiente terminología se usará para la descripción y reivindicaciones de la presente invención.

El término “antagonista”, como se usa en la presente invención, significa una
15 molécula que inhibe la actividad IL-17A parcial o completamente por medio de cualquier mecanismo. Los antagonistas ilustrativos son anticuerpos, proteínas de fusión, péptidos, miméticos de péptidos, ácidos nucleicos, oligonucleótidos y moléculas pequeñas. El agente se puede identificar por medio de ensayos conocidos para determinar la actividad de IL-17A descritos más abajo.

20 El término “anticuerpo antagonista de IL-17A” o un “reactivo de anticuerpo con IL-17A”, como se usa en la presente invención, se refiere a un anticuerpo que es capaz de reducir o inhibir, directa o indirectamente, la actividad biológica de IL-17A, bloquear la unión de la IL-17A a su receptor o inhibir la activación del receptor de IL-17A. Por ejemplo, un reactivo de anticuerpo con IL-17A puede unirse directamente a IL-17A y neutralizar la
25 actividad de IL-17A, es decir, bloquear la señalización de IL-17A para reducir la liberación de la citocina y quimocina.

El término “IL-17A” (CTLA-8, IL-17, interleuquina 17A) se refiere a un polipéptido de IL-17A humana que tiene una secuencia de aminoácidos ilustrada en el núm. de registro en el GenBank NP_002181. La sec. con núm. de ident.: 105 ilustra la
30 secuencia de aminoácido de la IL-17A humana madura. La IL-17A *in vivo* forma homodímeros de dos monómeros designados como monómero A y monómero B, o protómero A y protómero B, o protómero 1 y protómero 2, o cadena A y cadena B. La IL-17A puede formar, además, un heterodímero con IL-17F. El término “IL-17A” comprende las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas. El término
35 “IL-17Amut6” se refiere a una variante de IL-17A que tiene sustituciones A70Q y A132Q. La secuencia de aminoácido de la IL-17Amut6 madura se ilustra en la sec. con núm. de ident.: 106 y la secuencia de ADNc en la sec. con núm. de ident. 000008

17A y IL-17Amut6 tienen actividades comparables (solicitud de patente del PCT núm. WO09/003096).

El término “receptor de IL-17A”, como se usa en la presente descripción, comprende ambos polipéptidos de los receptores, IL-17RA (núm. de acceso en el GenBank: NP_055154, sec. con núm. de ident.: 107) e IL-17RC (núm. de acceso en el GenBank NP_703191, sec. con núm. de ident.: 113), y homodímeros o heterodímeros de los dos polipéptidos.

El término “anticuerpos”, como se usa en la presente descripción, tiene un sentido amplio e incluye moléculas de inmunoglobulina que incluyen anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales que incluyen anticuerpos monoclonales murino, humano, adaptado a humanos, humanizado y quiméricos, fragmentos de los anticuerpos, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, diméricos, tetraméricos o multiméricos.

El término “anticuerpo monoclonal” (mAb), como se usa en la presente descripción, significa un anticuerpo (o fragmento de anticuerpo) obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, típicamente, están dirigidos contra un solo epítipo. El modificador “monoclonal” indica el carácter sustancialmente homogéneo del anticuerpo y no requiere producción del anticuerpo por cualquier método particular.

Las inmunoglobulinas se pueden asignar a cinco clases principales, especialmente IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, dependiendo de la secuencia de aminoácido del dominio constante de la cadena pesada. Las IgA e IgG están subclasificadas, además, como los isotipos IgA₁, IgA₂, IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄. Las cadenas livianas de los anticuerpos de cualquiera de las especies de vertebrados se pueden asignar a uno o dos tipos claramente distintos, especialmente kappa (κ) y lambda (λ), basado en las secuencias de aminoácido de sus dominios constantes.

El término “fragmentos de anticuerpos” comprende al menos una parte de una molécula de inmunoglobulina, tal como, una región de determinación de complementariedad de la cadena pesada (HCDR, por sus siglas en inglés), una región de determinación de complementariedad de la cadena liviana (LCDR, por sus siglas en inglés), una región variable de la cadena pesada (VH, por sus siglas en inglés), una región variable de la cadena liviana (VL, por sus siglas en inglés), una región constante de la cadena pesada (CH, por sus siglas en inglés), una región constante de la cadena liviana (CL, por sus siglas en inglés) o una región de marco (FR, por sus siglas en inglés) a partir de la cadena liviana o pesada del anticuerpo. Un anticuerpo puede ser un Fab, F(ab'), F(ab')₂, scFv, dsFv, o un diacuerpo. Las estructuras de los fragmentos de anticuerpos

000009

mencionadas anteriormente, y las técnicas para la preparación y uso de los anticuerpos y fragmentos de estos son conocidos en la materia.

Una región variable de anticuerpo consiste de una región “marco” interrumpida por tres sitios de “unión al antígeno”. Los sitios de unión al antígeno se definen por diversos términos: (i) Las regiones de determinación de complementariedad (CDR), tres en la VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) y tres en la VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3), están basadas en la variabilidad de la secuencia (Wu y Kabat, J. Exp. Med. 132:211-250, 1970; Kabat y *otros.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). (ii) “Las regiones hipervariables”, “HVR” o “HV”, tres en la VH (H1, H2, H3) y tres en la VL (L1, L2, L3), se refieren a las regiones de dominio variable del anticuerpo cuya estructura es hipervariable tal como se define en Chothia y Lesk (Chothia y Lesk, Mol. Biol. 196:901-917, 1987). Otros términos incluyen “IMGT-CDRs” (Lefranc y *otros.*, Dev. Comparat. Immunol. 27:55-77, 2003) y “Specificity Determining Residue Usage” (SDRU) (Almagro, Mol. Recognit. 17:132-143, 2004). La base de datos de International ImMunoGeneTics (IMGT) ([http://www_imgt_org](http://www.imgt.org)) proporciona una numeración estandarizada y la definición de los sitios de unión al antígeno. La correspondencia entre delineaciones CDRs, HVs e IMGT se describe en Lefranc y *otros.*, Dev. Comparat. Immunol. 27:55-77, 2003.

Los “residuos de Chothia”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a los residuos VL y VH de los anticuerpos numerados de conformidad con Al-Lazikani (Al-Lazikani y *otros.*, J. Mol. Biol. 273:927-48, 1997). La correspondencia entre los dos sistemas de numeración más usados, Kabat (Kabat y *otros.*, Sequences of Immunological Interest, 5^o Ed. Public Health Service, NIH, Bethesda, MD, 1991) y Chothia (Chothia y Lesk, Mol. Biol. 196:901-17, 1987) en relación con la numeración de polipéptidos secuenciales se muestra en la Figura 3 para anticuerpos ilustrativos de la invención.

“Marco” o “secuencias de marco” son las secuencias remanentes de una región variable diferentes a las definidas como sitio de unión al antígeno. Dado que el sitio de unión al antígeno se puede definir por varios términos como se describe anteriormente, la secuencia de aminoácidos exacta de una variable depende de la forma usada para definir el sitio de unión al antígeno.

El término “prácticamente idéntico”, como se usa en la presente descripción, significa que las dos secuencias de aminoácidos del anticuerpo o del fragmento del anticuerpo comparadas son idénticas o tienen “diferencias poco significativas”. Las diferencias poco significativas son sustituciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos en una secuencia de aminoácidos del anticuerpo o fragmentos del

000010

anticuerpo que no afectan negativamente las propiedades del anticuerpo. Las secuencias de aminoácidos prácticamente idénticas a las secuencias descritas en la presente descripción son, además, parte de esta solicitud. En algunas modalidades, la identidad de secuencia puede ser de aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o mayor. El porcentaje de identidad se puede determinar, por ejemplo, por medio del alineamiento en pares con los parámetros de alineamiento predeterminados en el módulo de AlignX del programa Vector NTI v.9.0.0 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las secuencias de proteínas de la presente descripción se pueden usar como una secuencia de consulta para realizar una búsqueda con respecto a las bases de datos de patentes o públicas, por ejemplo, para identificar las secuencias relacionadas. Los programas ilustrativos usados para las búsquedas son los programas XBLAST o BLASTP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), o el conjunto de programas GenomeQuest™ (GenomeQuest, Westborough, MA) con los parámetros predeterminados.

El término “en conjunto con”, como se usa en la presente descripción, significa que los agentes descritos se pueden administrar a un animal juntos en una mezcla, simultáneamente como agentes simples o en secuencia como agentes simples en cualquier orden.

El término “condición inflamatoria”, como se usa en la presente descripción, se refiere a respuestas sistémicas o localizadas crónicas o agudas a estímulos perjudiciales, tales como patógenos, células dañadas, lesiones físicas o irritantes mediadas, en parte, por la actividad de citocinas, quimocinas o células inflamatorias (por ejemplo, neutrófilos, monocitos, linfocitos, macrófagos) y, en la mayoría de los casos, se caracteriza por dolor, enrojecimiento, hinchazón y obstrucción de la función tisular.

El término “condición inflamatoria mediada por IL-17A”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una condición inflamatoria producida al menos parcialmente por la actividad biológica de IL-17A o por la actividad de IL-17A. Las condiciones inflamatorias mediadas por IL-17A ilustrativas son la soriasis y la artritis reumatoide.

El término “condición mediada por IL-17A”, como se usa en la presente descripción, abarca todas las enfermedades y condiciones médicas en las cuales la IL-17A actúa, directa o indirectamente, en la enfermedad o condición médica que incluye la causalidad, desarrollo, progreso, persistencia o patología de la enfermedad o condición.

El término “epítopo”, como se usa en la presente descripción, significa una parte de un antígeno al cual se une específicamente un anticuerpo. Los epítomos consisten, usualmente, de grupos de superficie químicamente activa (tales como polares, no

000011

polares o hidrófobos) de entidades, tales como cadenas laterales de polisacáridos o aminoácidos y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Un epítipo puede estar compuesto por aminoácidos continuos o discontinuos o ambos que forman una unidad espacial

5 conformacional. Para un epítipo discontinuo, los aminoácidos de porciones diversas de la secuencia lineal del antígeno se acercan en el espacio tridimensional a través del plegamiento de la molécula de la proteína.

El término “parátipo”, como se usa en la presente descripción, significa una parte de un anticuerpo a la cual se une específicamente un antígeno. Un parátipo puede ser
10 lineal o discontinuo, formado por una relación espacial entre los aminoácidos no contiguos de un anticuerpo en lugar de una serie lineal de aminoácidos. Un “parátipo de cadena liviana” y un “parátipo de cadena pesada” o “residuos de aminoácidos de parátipos de cadena liviana” y “residuos de aminoácidos de parátipos de la cadena pesada” se refieren a los residuos de la cadena pesada y la cadena liviana del anticuerpo en contacto con el
15 antígeno, respectivamente.

El término “unión específica”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la unión del anticuerpo a un antígeno predeterminado con mayor afinidad que para otros antígenos o proteínas. Típicamente, el anticuerpo se une con una constante de disociación (K_D) de 10^{-7} M o menor, y se une al antígeno predeterminado
20 con una K_D que es al menos diez veces menor que su K_D para unirse a un antígeno no específico (por ejemplo, BSA, caseína o cualquier otro polipéptido especificado) distinto al antígeno predeterminado. Las frases “un anticuerpo que reconoce un antígeno” y “un anticuerpo específico para un antígeno” se usan en forma indistinta en la presente descripción con el término “un anticuerpo que se une específicamente
25 a un antígeno” o “un anticuerpo específico del antígeno” por ejemplo, un anticuerpo específico de IL-17A. La constante de disociación se puede medir mediante el uso de procedimientos estándar.

El término “actividad biológica de IL-17A” o “activación de IL-17A”, como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier actividad que se produce como
30 resultado de la unión de IL-17A al receptor de IL-17A. Las actividades biológicas de IL-17A ilustrativas producen una mayor secreción de IL-6 o IL-8, activación de NF- κ B o regulación de las quinasas corriente abajo tales como ERK1, ERK2 y p38 cuando se unen al receptor de IL-17A. La liberación de citocinas y quimocinas a partir de células, tejidos o en circulación, la activación de NF- κ B, o los casos fosforilación de quinasas se
35 pueden medir por medio del uso de métodos conocidos, por ejemplo, inmunoensayos, inmunoelectrotransferencia, o sistemas de genes indicadores (Yao y otros, Immunity 3:811-21, 1995; Awane y otros, J. Immunol. 162:5337-44, 1999).

000012

El término “vector” significa un polinucleótido capaz de duplicarse dentro de un sistema biológico o que puede trasladarse entre dichos sistemas. Los polinucleótidos del vector contienen, típicamente, elementos, tales como orígenes de replicación, señal de poliadenilación o marcadores de selección que actúan para facilitar la duplicación o mantenimiento de estos polinucleótidos en un sistema biológico. Los ejemplos de dichos sistemas biológicos pueden incluir una célula, virus, animal, planta, y sistemas biológicos reconstituidos que usan componentes biológicos capaces de duplicar un vector. El polinucleótido que comprende un vector pueden ser moléculas de ADN o ARN o un híbrido de estos.

El término “vector de expresión” significa un vector que se puede usar en un sistema biológico o en un sistema biológico reconstituido para dirigir la traducción de un polipéptido codificado por una secuencia de polinucleótidos presente en el vector de expresión.

El término “polinucleótido” significa una molécula que comprende una cadena de nucleótidos unida covalentemente por una cadena principal de azúcar-fosfato u otra química covalente equivalente. Los ADN y ARN de cadena simple o doble son ejemplos típicos de polinucleótidos.

El término “polipéptido” o “proteína” significa una molécula que comprende al menos dos residuos de aminoácido unidos por una enlace peptídico para formar un polipéptido. Los polipéptidos pequeños con menos de 50 aminoácidos se pueden mencionar como “péptidos”.

Los códigos convencionales de aminoácidos de una y tres letras se usan en la presente invención como sigue a continuación:

Aminoácido	Código de tres letras	Código de una letra
Alanina	ala	A
Arginina	arg	R
Asparagina	asn	N
Aspartato	asp	D
Cisteína	cys	C
Glutamato	glu	E
Glutamina	gln	Q
Glicina	gly	G
Histidina	his	H
Isoleucina	ile	I
Leucina	leu	L
Lisina	lys	K
Metionina	met	M
Fenilalanina	phe	F
Prolina	pro	P

Serina	ser	S
Treonina	thr	T
Triptófano	trp	W
Tirosina	tyr	Y
Valina	val	V

Composiciones de materia

La presente invención proporciona antagonistas de IL-17A capaces de inhibir la actividad biológica de IL-17A y usos de dichos anticuerpos. Los mecanismos ilustrativos

5 por los cuales dichos anticuerpos pueden inhibir la activación de IL-17A incluyen inhibición *in vitro*, *in vivo* o *in situ* de la homo o heterodimerización de IL-17A y el bloqueo de la unión de IL-17A al receptor de IL-17A, inhibición de dimerización del receptor, inhibición de la actividad de quinasa de las vías de señalización corriente abajo o inhibición de la transcripción de ARNm de IL-17A. Otros anticuerpos
10 antagonistas capaces de inhibir la activación de IL-17A por otros mecanismos están, además, dentro del alcance de los varios aspectos y modalidades de la invención. Estos antagonistas son útiles como reactivos de investigación, reactivos de diagnóstico y agentes terapéuticos.

La invención proporciona sitios nuevos de unión al antígeno derivados de
15 genotecas de genes de inmunoglobulina humana. La estructura para portar un sitio de unión al antígeno es, generalmente, una cadena liviana o pesada del anticuerpo o parte de esta.

La invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de este que se une específicamente a IL-17A humana, que comprende una región variable de cadena
20 pesada (VH) y una región variable de cadena liviana (VL), en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de la región de determinación de complementariedad de la cadena pesada (CDR) 1, 2 y 3 (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y las secuencias de aminoácidos de la región de determinación de complementariedad de la cadena liviana (CDR) 1, 2 y 3 (LCDR1, LCDR2 y LCDR3)
25 como se muestra en la Tabla 1a.

Tabla 1a.

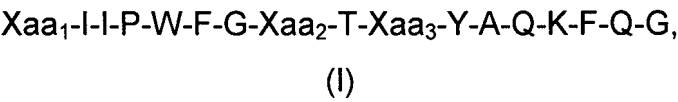
Familia	MORmAb#	mAb#	Sec. con núm. de ident.:					
			LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
2	7702		1	4	7	23	26	52
	7701		1	4	7	23	27	52
	7708	624	1	4	7	23	28	52
	8297		1	4	7	23	29	52
	8298		1	4	7	23	30	52
	7785	3077	1	4	7	23	31	52
	8104	7024	1	4	7	23	32	52
	8105		1	4	7	23	33	52
	7786		1	4	7	23	34	52
	Secuencia consenso		1	4	7	23	35	52
6a	Clon 10		2	5	8	24	36	53
	Clon 11		2	5	9	24	36	53
	Clon 12		2	5	10	24	36	53
	Secuencia consenso		2	5	11	24	36	53
6b	Clon 13		2	5	12	24	36	53
	7706	4538	2	5	13	24	36	53
	8299	3584	2	5	13	24	36	54
	8300		2	5	13	24	36	55
	8301		2	5	13	24	36	56
	Clon 15		2	5	14	24	36	53
	Clon 16		2	5	15	24	36	53
	7775	732	2	5	16	24	36	53
	8101		2	5	16	24	36	54
	8102		2	5	16	24	36	55
	8103	4168	2	5	16	24	36	56
	Secuencia consenso		2	5	17	24	36	57

Familia	MORmAb#	mAb#	Sec. con núm. de ident.:					
			LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
19a	Clon 179		3	6	18	25	37	58
	Clon 180		3	6	18	25	38	58
	7709		3	6	18	25	39	58
	Clon 182		3	6	18	25	40	58
	7700	1926	3	6	18	25	41	58
	8095		3	6	18	25	42	58
	8096		3	6	18	25	43	58
	8097		3	6	18	25	41	59
	8098		3	6	18	25	41	60

000015

	8141		3	6	19	25	41	58
	8142		3	6	20	25	41	58
	8143		3	6	21	25	41	58
	8160	7146	3	6	19	25	41	60
	8161		3	6	20	25	41	60
	8162		3	6	21	25	41	60
	8302	6785	3	6	18	25	43	60
	8303		3	6	20	25	43	60
		5548	3	6	19	25	43	60
	7768		3	6	18	25	44	58
	Clon 185		3	6	18	25	45	58
	Secuencia consenso		3	6	22	25	46	61
19b	Clon 186		3	6	18	25	47	58
	Clon 187		3	6	18	25	48	58
	Clon 188		3	6	18	25	49	58
	Clon 189		3	6	18	25	50	58
	Secuencia consenso		3	6	18	25	51	58

En ciertas modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 como se muestra en las sec. con núms. de ident: 23, 35 y 52, en donde la HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 35 se define, además, como se muestra en la Fórmula (I):



en donde
Xaa₁ puede ser His, Met, Arg, Ser o Tyr;
Xaa₂ puede ser Trp, Thr o Tyr; y
Xaa₃ puede ser Tyr, Phe, Ser o Asp.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un VL, en donde el anticuerpo comprende la LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de las secuencias de aminoácidos como se muestra en las sec. con núms. de ident: 2, 5 y 11, en donde la LCDR3 en la sec. con núm. de ident.: 11 se define, además, como se muestra en la Fórmula (II):

$$\text{Xaa}_4\text{-Q-Xaa}_5\text{-Xaa}_6\text{-Xaa}_7\text{-Xaa}_8\text{-Xaa}_9\text{-Xaa}_{10},$$

$$(II)$$

5

en donde

Xaa₄ puede ser His o Gln;

Xaa₅ puede ser Phe o Gly;

Xaa₆ puede ser Thr, Val o Asn;

10 Xaa₇ puede ser Ile, Thr o Tyr;

Xaa₈ puede ser Pro o Arg;

Xaa₉ puede ser Ser o Pro; y

Xaa₁₀ puede ser His, Phe o Leu.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o
 15 fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana de unión, que comprende un VH y un VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3 como se muestra en las sec. con núms. de ident: 2, 5 y 17, en donde la LCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 17 se define, además, como se muestra en la Fórmula (III):

20

$$\text{Xaa}_{11}\text{-Q-Xaa}_{12}\text{-Xaa}_{13}\text{-Xaa}_{14}\text{-Xaa}_{15}\text{-Xaa}_{16}\text{-Xaa}_{17}\text{-Xaa}_{18}\text{-T},$$

$$(III)$$

en donde

25 Xaa₁₁ puede ser Gln o Thr;

Xaa₁₂ puede ser Ser o Tyr;

Xaa₁₃ puede ser Asn, Arg, Val o Tyr;

Xaa₁₄ puede ser His o Ser;

Xaa₁₅ puede ser Ile, Thr, Leu, Ala o Ser;

30 Xaa₁₆ puede ser Pro, Leu o Ser;

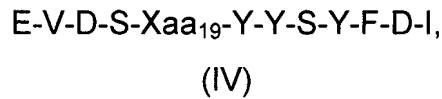
Xaa₁₇ puede ser Pro, Ser, Phe o Leu; y

Xaa₁₈ puede ser Ala, Leu o Asp.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o
 fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un
 35 VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 como se muestra en las sec. con núms. de ident.: 24, 36 y 57, en

000017

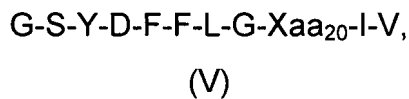
donde la HCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 57 se define, además, como se muestra en la Fórmula (IV):



en donde

Xaa₁₉ es Met, Ile, Leu o Thr.

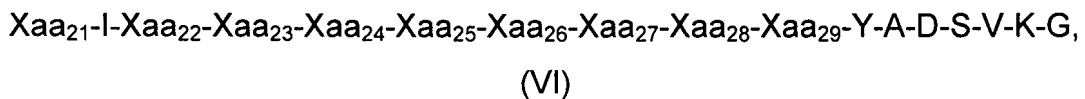
En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de LCDR1, LCDR2 y LCDR3 como muestra en las sec. con núms. de ident.: 3, 6 y 22, en donde la LCDR3 de sec. con núm. de ident.: 22 se define, además, como se muestra en la Fórmula (V):



en donde

Xaa₂₀ es Met, Leu, Thr o Tyr.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácido de HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en sec. con núm. de ident.: 25, 46 y 61, en donde la HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 46 se define, además, como se muestra en la Fórmula (VI):



en donde

Xaa₂₁ puede ser Ala, Gly, Thr o Val;

Xaa₂₂ puede ser Asn o Ser;

Xaa₂₃ puede ser Gly, Met, Lys, Ile, Leu o His;

Xaa₂₄ puede ser Leu, Asp, Ala, His, Thr, Gly o Ser;

Xaa₂₅ puede ser Gly o Ser;

Xaa₂₆ puede ser Thr, Gly, Tyr o Asp;

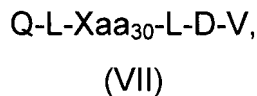
000018

Xaa₂₇ puede ser His, Trp, Tyr o Phe;

Xaa₂₈ puede ser Lys, Thr o Ile; y

Xaa₂₉ puede ser Tyr, Phe o Asn, y

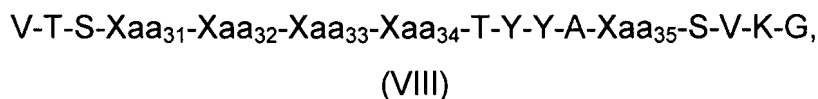
la HCDR3 de sec. con núm. de ident.: 61 se define como se muestra en la Fórmula
5 (VII):



10 en donde

Xaa₃₀ puede ser Met, Leu o Thr.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o
fragmento que une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un
VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácido de HCDR1,
15 HCDR2 y HCDR3, como se muestra en sec. con núm. de ident: 25, 51 y 58, en donde
la HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 51 se define, además, como se muestra en la
Formula (VIII):



en donde

Xaa₃₁ puede ser Ala, Lys, Met o His;

Xaa₃₂ puede ser Asn, Met, Thr o Arg;

25 Xaa₃₃ puede ser Gly o Asp;

Xaa₃₄ puede ser Arg, His o Asn; y

Xaa₃₅ puede ser Asp o Gly.

Los anticuerpos, cuyas secuencias de aminoácidos del sitio de unión al antígeno
son sustancialmente idénticos a aquellos mostrados en la Tabla 1a (sec. con núms. de
30 ident.: 1-61), están incluidos dentro del alcance de la invención. Típicamente, esto involucra
una o más sustituciones de aminoácidos con aminoácidos que tienen carga similar o
hidrófobo o características estereoquímicas, y están elaboradas para mejorar las
propiedades del anticuerpo, por ejemplo la estabilidad o afinidad. Por ejemplo, una
sustitución conservante puede incluir una sustitución de un residuo de aminoácido nativo
35 con un residuo no nativo, de manera tal que existe poco o ningún efecto sobre la polaridad
o carga del residuo del aminoácido en esa posición. Además, cualquier residuo nativo en el
polipéptido puede ser, además, sustituido por alanina, como se ha descrito previamente

000019

para la mutagénesis por escaneo de alanina (MacLennan y *otros*, Acta Physiol. Scand. Suppl. 643:55-67, 1998; Sasaki y *otros*, Adv. Biophys. 35:1-24, 1998). Las sustituciones conservantes producirán moléculas que tienen características químicas y funcionales similares a aquellas de la molécula a partir de las cuales se realizan dichas modificaciones.

5 Las sustituciones no conservantes en las características químicas y/o funcionales de las moléculas pueden ser realizadas al seleccionar las sustituciones en la secuencia de aminoácidos que difieren, significativamente, en su efecto al mantener (1) la estructura de la cadena principal de la molécula en el área de la sustitución, por ejemplo, como una hoja o como conformaciones helicoidales, (2) la carga o hidrófobicidad de la molécula en el sitio
10 objetivo, o (3) el tamaño de la molécula. Las sustituciones preferidas de aminoácidos (tanto conservantes como no conservantes) se pueden determinar por aquellos con experiencia en la materia, en el momento en que se prefieren dichas sustituciones. Por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos se pueden usar para identificar residuos importantes para la función de los anticuerpos, tales como residuos que afectan la afinidad, o residuos que
15 imparten propiedades no deseadas tal como, agregación. Las sustituciones de aminoácidos ilustrativas se muestran en la Tabla 1b, y Figura 1.

Las sustituciones en las regiones marco, en contraste con los sitios de unión al antígeno pueden ser efectuadas, además, en la medida que no afecten en forma adversa a las propiedades del anticuerpo. Las sustituciones marco pueden ser efectuadas, por
20 ejemplo en los residuos Vernier Zone (patente de los Estados Unidos núm. 6.649.055) para mejorar la afinidad del anticuerpo o estabilidad. Las sustituciones pueden ser efectuadas, además, a aquellas posiciones marco en el anticuerpo que difieren en secuencia, cuando se compara con las secuencias genéticas de células germinales humanas homólogas para reducir la inmunogenicidad posible. Estas modificaciones se pueden realizar por ejemplo a
25 los anticuerpos derivados de las genotecas de anticuerpos de *novo*, tales como genotecas pIX.

Tabla 1b.

Residuo original	Sustituciones ilustrativas	Sustituciones más conservadoras
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg

000020

Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, Norleucina	Leu
Leu	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, ácido 1,4, diamino-butírico, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser, Ala	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, Norleucina	Leu

Las sustituciones conservantes de aminoácidos abarcan, además, residuos de aminoácidos que no suceden naturalmente que son incorporados, típicamente, por la síntesis química de péptidos, en lugar de síntesis en sistemas biológicos. Las sustituciones de aminoácidos se pueden realizar por ejemplo por mutagénesis PCR (patente de los Estados Unidos núm. 4.683.195). Las genotecas de las variantes se pueden generar por medio del uso de los métodos conocidos, por ejemplo por el uso de codones aleatorios (NNK) o no aleatorios, por ejemplo codones DVK, que codifican 11 aminoácidos (ACDEGKNRSYW), y por medio del análisis de las genotecas o variantes con las propiedades deseadas, tal como lo muestra en el Ejemplo 1. La Figura 1 muestra sustituciones realizadas a cinco antagonistas de anticuerpos de IL-17A parenterales dentro de las regiones LCDR3, HCDR2 y HCDR3 para mejorar las propiedades del anticuerpo. Se pueden medir las propiedades mejoradas, tales como afinidad o estabilidad por medio de métodos conocidos.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un VL, en donde el anticuerpo comprende ciertas secuencias de VH y VL, y, además, proporciona para cada VH y VL aislado, tal como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2.

MOR#	SEC. CON NÚM. DE IDENT.:	
	VL	VH
Familia 2		
7708	62	67
7785	62	68
8104	62	69
Familia 6b		

mAb#	SEC. CON NÚM. DE IDENT.:			
	VL	VH	Cadena ligera	Cadena pesada
624	76	67	87	92
3077	76	68	87	93
7024	76	69	87	94

000021

7706	63	70	4538	77	81	88	95
8299	63	71	3584	77	82	88	96
7775	64	70	732	78	81	89	95
8103	64	72	4168	78	83	89	97
Familia 19a							
7700	65	73	1926	79	84	90	98
8160	66	74	7146	80	85	91	99
8302	65	75	6785	79	86	90	100
			5548	80	86	91	100

Aunque las modalidades ilustradas en los Ejemplos comprenden pares de regiones variables, pares de cadenas de anticuerpos de longitud completa o pares de regiones CDR1, CDR2 y CDR3, una a partir de una cadena pesada y otra a partir de una cadena liviana, un experto en la materia reconocerá que las modalidades alternativas pueden comprender una región variable de cadena pesada simple o regiones variables de cadena liviana, cadenas de anticuerpo de longitud completa o regiones CDR1, CDR2 y CDR3 a partir de una cadena de anticuerpos, tanto pesada como liviana. La región variable simple, la cadena de anticuerpo de longitud completa o las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de una cadena se pueden usar para analizar dominios correspondientes en otra cadena, las dos cadenas son capaces de formar un anticuerpo que se une específicamente a IL-17A. El análisis se puede realizar por medio de los métodos de análisis de muestra de fago, mediante el uso, por ejemplo, de un enfoque combinatorio doble jerárquico descrito en la publicación del PCT núm. WO92/01047. En este enfoque se usa una colonia individual que contiene un clon de cadena pesada o liviana para infectar una genoteca completa de clones que codifican la otra cadena (L o H), y se selecciona el dominio resultante de unión al antígeno específico de dos cadenas de conformidad con las técnicas de muestra de fago como se describe.

En otras modalidades la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un VL que tienen secuencias de aminoácidos al menos 90 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de VH y VL tal como se muestra en la Tabla 2.

En otras modalidades la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende un VH y un VL que tienen secuencias de aminoácidos al menos 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de VH y VL tal como se muestra en la Tabla 2.

En otro aspecto, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que tiene ciertas secuencias de aminoácidos de cadena pesada y liviana tal como se

muestra en la Tabla 2. Adicionalmente a la numeración secuencial de los residuos del anticuerpo, los polipéptidos que codifican las cadenas del anticuerpo se pueden numerar en función de la numeración de Kabat o Chothia (Kabat y *otros*, sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991; Chothia y Lesk, Mol. Biol. 196:901-917, 1987). Ejemplos de correspondencia entre numeración secuencial de Kabat y Chotia para cadenas selectas de anticuerpo se muestran en la Figura 3. Las posiciones resaltadas en gris indican las regiones CDR del anticuerpo.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a IL-17A humana, que comprende un VH y un VL, en donde el anticuerpo comprende un parátipo de región variable de cadena pesada a partir de los residuos de Chothia S51, T53, F56, Y58, Q95, L96 Y T97 y un parátipo de región variable de cadena liviana seleccionado a partir de los residuos de Chothia Y32, D50, Y91, F93 y F94. Los residuos de Chothia del parátipo de la cadena pesada y el parátipo de la cadena liviana corresponden a los residuos de la cadena pesada S52, T54, F57, Y59, Q99, L100 y T101 de sec. con núm. de ident.: 86 y los residuos de la cadena liviana Y31, D49, Y90, F92 y F93 de sec. con núm. de ident.: 79.

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende residuos de aminoácidos de parátipo de la región variable de la cadena pesada que interactúan con residuos de IL-17A humana que tienen la secuencia de aminoácidos tal como se muestra en la sec. con núm. de ident.: 105, que comprende:

un primer residuo de treonina que interactúa con R55 o E57 de la IL-17A humana;

un residuo de glutamina que interactúa con R55 o E57 de la IL-17A humana;

un residuo de lisina que interactúa con E57 de la IL-17A humana;

un residuo de tirosina que interactúa con P59, E60 o R101 de la IL-17A humana;

un residuo de fenilalanina que interactúa con E60 o P103 R101, E102 de la IL-17A humana;

un residuo de serina que interactúa con E60 de la IL-17A humana;

un segundo residuo de treonina que interactúa con E60 de la IL-17A humana

En otras modalidades, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende residuos de aminoácidos de parátipo de la región variable de la cadena liviana que interactúan con residuos de IL-17A humana que tienen la secuencia de aminoácidos tal como se muestra en la sec. con núm. de ident.: 105, que comprende:

000023

un primer residuo de fenilalanina que interactúa con L26 de la IL-17A humana
 un residuo de ácido aspártico que interactúa con R55 o W67 de la IL-17A humana;

5 un primer residuo de tirosina que interactúa con P59, S64 o R101 de la IL-17A humana;

un segundo residuo de fenilalanina que interactúa con P59, E60 R61, Y62, o R101, F110 de la IL-17A humana;

un segundo residuo de tirosina que interactúa con V65 de la IL-17A humana

10 En otra modalidad, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A humana, que comprende residuos de aminoácidos de parátipo de la región variable de la cadena pesada y un residuos de aminoácidos de parátipo de la región variable de la cadena liviana que interactúan con residuos de IL-17A humana que tienen la secuencia de aminoácidos tal como se muestra en la sec. con núm. de ident.: 105 que comprende:

15 un residuo de tirosina en la región variable de la cadena pesada que interactúa con R101 de la IL-17A humana;

un residuo de fenilalanina en la región variable de la cadena pesada que interactúa con R101 de la IL-17A humana;

20 un primer residuo de fenilalanina en la región variable de la cadena liviana que interactúa con Y62 y R101 de la IL-17A humana;

un segundo residuo de fenilalanina en la región variable de la cadena liviana que interactúa con L26 y F110 de la IL-17A humana;

un residuo de tirosina en la región variable de la cadena liviana que interactúa con R101 de la IL-17A humana

25 En otra modalidad, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a IL-17A humana, que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena liviana, en donde el anticuerpo comprende:

30 un parátipo de la región variable de la cadena pesada seleccionado a partir de los residuos F56 e Y58,

un parátipo de la región variable de la cadena liviana seleccionado de los residuos de Chothia Y91, F93 y F94.

35 Los residuos F56 e Y58 de Chothia del parátipo de la cadena pesada y los residuos Y91, F92 y F94 de Chothia del parátipo de la cadena liviana son residuos en contacto directo con los residuos de IL-17A, L26, Y62, R101 y F110. Estos residuos de IL-17A son parte de ambos; el epítipo Fab6468 y la cavidad con forma de bolsa P2 (ver a continuación). Sin limitaciones teóricas de ninguna especie, se considera que la

000024

interacción entre Fab6468 y IL-17A en estos residuos selectos puede ser suficiente para que el anticuerpo bloquee la actividad de IL-17A.

Los mAbs totalmente humanos que carecen de secuencias no humanas se pueden preparar y optimizar a partir de genotecas de muestra de fago por medio de técnicas mencionadas, *por ejemplo*, en Knappik y otros, J. Mol. Biol. 296:57-86, 2000; y Krebs y otros, J. Immunol. Meth. 254:67-84 2001. En un método ilustrativo, los anticuerpos de la invención están aislados de las genotecas que expresan regiones variables de cadena liviana y pesada del anticuerpo como proteínas de fusión con proteína de revestimiento de pIX del bacteriófago. Las genotecas de los anticuerpos se analizan para determinar la unión a IL-17mut6 humano (sec. con núm. de ident.: 105), y los clones positivos obtenidos se caracterizan, aún más, los Fabs se aíslan de los lisados de clones y se expresan como IgG de longitud completa. Las genotecas de los anticuerpos ilustrativos y los métodos de análisis están descritos en Shi y otros, J. Mol. Biol. 397:385-96, 2010; publicación de patente del PCT. núm. WO09/085462, y patentes de los Estados Unidos con núm. de serie 12/546850; 5.223.409, 5.9 69.1 08, y 5.885.793).

Los mAbs resultantes se pueden modificar, además, en sus regiones marco para cambiar ciertos residuos marco a aquellos presentes en una línea germinal humana coincidente, como se ejemplifica en el presente.

Los anticuerpos de la invención que unen los epítomos específicos a la IL-17A se pueden preparar al inmunizar los ratones humanizados que expresan loci de inmunoglobulina humana. (Lonberg y otros, Nature 368:856-9, 1994; Fishwild y otros, Nature Biotechnology 14:845-51, 1996; Mendez y otros, Nature Genetics 15:146-56, 1997; patentes de los Estados Unidos núm. 5.770.429, 7.041.870, y 5.939.598) o ratones Balb/c con los péptidos que codifican los epítomos, por ejemplo, péptido.
₅₆NEDPERYPSVIWE₆₈ (sec. con núm. de ident.: 157) o ₁₀₀RREPPHCPNSFRLEKIL₁₁₆ (sec. con núm. de ident.: 158) y con el uso de método de hibridomas de Kohler y otros, Nature 256:495-97. Los anticuerpos resultantes son probados por su unión al epítomo por medio de métodos estándares. Los mAbs identificados se pueden modificar, además, al incorporar residuos de soporte de marco alterados para preservar la afinidad de unión mediante técnicas, tales como aquellas descritas en Queen y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 86:10029-32, 1989 y Hodgson y otros, Bio/Technology, 9:421, 1991.

Los anticuerpos aislados que tienen ciertos residuos del parátipo (por ejemplo, los residuos del núcleo del parátipo definidos en la Tabla 10) que se unen específicamente a la IL-17A humana se pueden preparar, por ejemplo, al injertar los residuos del parátipo dentro de un supercóntigo adecuado, al ensamblar el supercóntigo industrializado en anticuerpos completos, al expresar los anticuerpos en

unir a la IL-17A o para un efecto sobre la actividad biológica de la IL-17A. Los supercóntigos ilustrativos son secuencias de aminoácidos de las regiones variables del anticuerpo codificado por genes de la línea germinal humana. Los supercóntigos se pueden seleccionar en función de, por ejemplo, la homología de la secuencia completa, el % de identidad entre los residuos del parátipo, o la identidad de clase de estructura normal entre el supercóntigo y un anticuerpo ilustrativo, tal como mAb6785. Los genes de la línea germinal del anticuerpo humano se describen, por ejemplo, por Tomlinson y otros, J. Mol. Biol 227:776-798, y en la base de datos de International ImMunoGeneTics (IMGT) (<http://www.imgt.org>). Además pueden usarse regiones de marco humanas de consenso, por ejemplo, como se describen en la patente de los Estados Unidos núm.: 6.054.297. La selección del supercóntigo adecuado se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en la publicación del PCT. núm. WO10/045340.

Los genes de la línea germinal humana ilustrativos que se pueden usar como supercóntigos sobre los cuales se injertan los residuos de parátipos, son los genes codificados por los marcos V λ 3, Vh3, J λ , y el Jh. Los genes V κ 3 ilustrativos son IGLV3-1, IGLV3-9, IGLV3-10, IGLV3-12, IGLV3-16, IGLV3-19, IGLV3-21, IGLV3-22, IGLV3-25, IGLV3-27, y IGLV3-32 (nomenclatura IMGT, alelos *01), (sec. con. núms. de ident.: 117-127, respectivamente). Los genes J λ ilustrativos son IGLJ1, IGLJ2, IGLJ3, IGLJ4, IGLJ5, IGLJ6, y IGLJ7 (sec. con. núms. de ident.: 128-134, respectivamente). Los genes Vh3 ilustrativos son IGHV3-7, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-16, IGHV3-19, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV3-30, IGHV3-30*03, IGHV3-33, IGHV3-45, IGHV3-48, IGHV3-64, y IGHV3-74 (nomenclatura IMGT, alelos *01 excepto cuando el alelo diferente se especifica) (sec. con. núms. de ident.: 135-150, respectivamente). Los genes Jh ilustrativos son IGHJ1, IGHJ2, IGHJ3, IGHJ4, IGHJ5 y IGHJ6 (sec. con. núms. de ident.: 151-156, respectivamente). Las regiones J de la línea germinal se usan en su totalidad o en parte para seleccionar las secuencias FR4. Por ejemplo, los residuos del parátipo de la cadena liviana de mAb6785 se pueden injertar dentro del marco de la proteína V λ 3 codificada por IGLV3-1 (sec. con. núm. de ident.: 117) que se une a la secuencia de la región J codificada por IGLJ2 (sec. con. núm. de ident.: 129) con inserción de un residuo de aminoácido entre las secuencias IGLV3-1 y IGLJ2, por ejemplo, metionina. El marco de la proteína V λ 3 codificada por IGLV3-1 puede contener sustituciones adicionales, por ejemplo, una sustitución de residuo de cisteína en la posición 33 de sec. con. núm. de ident.: 117 ("ACW") por ejemplo con asparagina; y sustitución de residuos 1-3 de la sec. con. núm. de ident.: 117 ("SYE") con la secuencia amino-terminal común a otra familias de cadena lambda, tal como, "QSV" de la familia IGLV1. Las secuencias de genes funcionales ilustrativos de V λ 3 y J λ se pueden usar

para injertar residuos del parátipo de la cadena liviana de mAb6785 con la Inserción de
 cero, uno, o dos residuos de aminoácido entre los terminales carboxi codificados por los
 genes V λ 3 y los terminales amino codificados por los genes J λ , de manera tal que la
 longitud de la región CDR3 sea de 11 aminoácidos. Por ejemplo, la metionina y la
 5 isoleucina se pueden insertar entre la IGLV3-22 (sec. con núm. de ident.: 124) y la
 IGLJ2 (sec. con núm. de ident.: 129). La Figura 2A muestra el alineamiento de los
 supercúntigos de la cadena liviana que se pueden usar para el injerto. Los residuos del
 parátipo de la cadena pesada de mAb6785 se pueden injertar, por ejemplo, sobre el
 marco de Vh3 codificado por IGHV3-23 (sec. con núm. de ident.: 142), que se une a la
 10 secuencia FR4 de la región J (11 aminoácidos C-terminal, por ejemplo,
 "WGQGTLVTVSS") de IGJH1 (sec. con núm. de ident.: 151), con la inserción de
 aproximadamente 5-7 residuos, por ejemplo, 6 residuos, que constituyen HCDR3, entre
 las regiones V y J. Los aproximadamente 5-7 residuos de HCDR3 insertados incluyen la
 inserción de glutamina, leucina y treonina, por ejemplo, 3 de los residuos del parátipo a
 15 partir de Vh de mAb6785 (Tabla 10). Las secuencias de otros genes funcionales
 ilustrativos Vh3 y Jh se pueden usar para injertar los residuos del parátipo de la cadena
 pesada del mAb6785. En algunos casos, un aminoácido C-terminal del gen Vh3 se
 puede eliminar antes de la inserción de aproximadamente 5-7 residuos que constituyen
 la HCDR3 de manera tal que solo las secuencias de FR3 estén incluidas en el
 20 supercúntigo. Las secuencias de otros genes de Vh3 que codifican un CDR2 de 17
 residuos (residuos 50-66 de IGHV3-23 (sec. con núm. de ident.: 142) se pueden usar,
 además, y las secuencias de FR4 de otros genes Jh se pueden sustituir en lugar de
 IGJH1.

La unión específica a la IL-17A humana y la actividad biológica del anticuerpo
 25 resultante se pueden evaluar por medio del uso de métodos estándares. Los
 alineamientos de las regiones variables de la cadena liviana del mAb6785 y las regiones
 variables de la cadena pesada con los genes ilustrativos Vh3, V λ 3, J λ o Jh se muestran
 en las Figuras 2A y 2B. Alternativamente, los residuos del parátipo extendido del
 mAb6785, como se define en la Tabla 10, se pueden usar en lugar de residuos del núcleo
 30 del parátipo. Los anticuerpos industrializados con parátipo injertado se pueden
 modificar, además, por las sustituciones de los residuos de la Zona de Vernier (patente
 de los Estados Unidos núm. 6.639.055) o los residuos de determinación de afinidad
 (solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 2010/0261620; Cobaugh y otros, J Mol
 Biol. 378:622-33, 2008) para mejorar las propiedades del anticuerpo, por ejemplo, la
 35 afinidad. En la medida que el anticuerpo con parátipo injertado retenga la unión a la IL-
 17A, la secuencia marco del aminoácido en el anticuerpo con parátipo-injertado puede
 ser 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a las

000027

secuencias marco del mAb6785. Las variantes alélicas para los marcos de genes de la línea germinal ilustrativa se pueden usar en lugar de las secuencias de proteínas de las regiones V y J. Las secuencias de las variantes alélicas son conocidas y se pueden obtener de la base de datos International ImMunoGeneTics (IMGT)

5 (http://_www_imgt_org).

Las secuencias de los sitios de unión al antígeno se pueden injertar, adicionalmente, a los residuos del parátipo por medio del uso de los métodos estándares. Por ejemplo, se puede injertar un HCDR3 o LCDR3 completo.

Otra modalidad de la invención es un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a la IL-17A que compite para la unión de IL-17A humana que une con un anticuerpo monoclonal que comprende ciertos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y las secuencias de aminoácidos de LCDR1, LCDR2 y LCDR3. Los anticuerpos monoclonales ilustrativos de la invención son un anticuerpo aislado que comprende secuencias de aminoácidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 como se muestra en las sec. con núms. de ident.: 25, 43 y 60 y las secuencias de aminoácidos de LCDR1, LSCDR2 y LCDR3 como se muestra en las sec. con núms. de ident.: 3, 6 y 18.

La competencia entre la unión específica a la IL-17A se puede ensayar in vitro por medio de métodos conocidos. Por ejemplo, la unión del anticuerpo marcado con éster de NHS MSD Sulfo Tag™ a la IL-17A en presencia de un anticuerpo no marcado se puede evaluar por ELISA.

Otra modalidad de la invención de un anticuerpo aislado o anticuerpo o fragmento de este, en donde el anticuerpo se une específicamente a la IL-17A humana que tiene la secuencia mostrada en la sec. con núm. de ident.: 105 en los residuos de aminoácidos 56-68 (sec. con núm. de ident.: 157) y 100-116 (sec. con núm. de ident.: 158); o en los residuos L26, R55, E57, P59, E60, R61, Y62, S64, V65, W67, R101, E102, P103 y F110.

Varias metodologías conocidas se pueden emplear para determinar el epítipo de unión de los anticuerpos de la invención. Por ejemplo, cuando se conocen las estructuras de ambos componentes individuales, una conexión entre proteína-proteína *in silicio* se puede llevar a cabo para identificar los sitios de interacción compatibles. El intercambio hidrógeno-deuterio (D/HD) se puede llevar a cabo con el complejo de antígeno y anticuerpo para mapear regiones en el antígeno que se pueden unir por el anticuerpo. La mutagénesis de segmentos y puntos del antígeno se puede usar para localizar los aminoácidos importantes para la unión al anticuerpo. La estructura co-cristalina del complejo anticuerpo-antígeno se usa para identificar residuos que contribuyen al epítipo y el parátipo.

000028

Previamente descritos, los anticuerpos anti-IL-17A se unen a epítomos en la IL-17A distintos del epítomo para Fab6468 descrito en la presente descripción. Se han descrito residuos de la IL-17A humana (sec. con núm. de ident.: 105) unidos a los anticuerpos 74-85, 46-53, 71-87, 80-86, 11-18, 29-41 o 54-62 (publicaciones del PCT. núms. WO08/021156, WO07/106769, WO07/149032, WO07/070750; solicitud de los Estados Unidos. núm. US2008/095775, respectivamente). Los epítomos conformacionales se han descrito en la publicación del PCTI. núm. WO09/130459 y Gerhard y *otros*, J. Mol. Biol. 394:901-21, 2009.

Otra modalidad de la invención es un anticuerpo aislado o fragmento de este, en donde el anticuerpo se une específicamente a una cavidad con forma de bolsa P2 en la IL-17A, la cavidad con forma de bolsa P2 comprende los residuos de aminoácido V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110, y L112 de la sec. con núm. de ident.: 105.

La estructura co-cristalina del homodímero de IL-17A con la anti-IL-17A Fab6468 identificó una cavidad con forma de bolsa P2 hidrófoba en la superficie del homodímero de IL-17A, que probablemente esté implicado en la unión de IL-17RA (ver Ejemplos). La “cavidad con forma de bolsa P2” como se usa en la presente descripción, se refiere a una cavidad estructural hidrófoba terciaria en el homodímero de IL-17A, en donde los residuos expuestos en la superficie en la bolsa P2 son V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110 y L112 en el monómero A y V22, V24 y L112 en el monómero B, y viceversa. Los anticuerpos selectos de la invención que reaccionan con IL-17A, por ejemplo, Fab6468, tienen contactos directos con los residuos de la cavidad con forma de bolsa P2 L26, Y62, R101 y F110, cuyos residuos son parte, además, del epítomo Fab6468. Sin limitaciones teóricas de ninguna especie, se asume que los anticuerpos de la invención que se unen a los residuos de la cavidad con forma de bolsa P2 de la IL-17A selecta bloquean la interacción entre IL-17A y IL-17RA. Basado en la estructura co-cristalina, el mosaico de fenilalanina (FF) en los residuos 93 y 94 en una cadena liviana (sec. con núm. de ident.: 79) de Fab6468 bloquea la interacción IL-17A/ IL-17RA, y así es un bloqueador de la cavidad con forma de bolsa P2. Otros antagonistas del bloqueador de la cavidad con forma de bolsa P2 están, además, dentro del alcance de la presente descripción, tal como péptidos nuevos o moléculas pequeñas. Estos se pueden modelar en función de la co-estructura IL-17A/Fab6468, y analizar por su habilidad de reemplazar Fab6468 unido a la IL-17A. Por ejemplo, los inhibidores de péptido se pueden analizar a partir de las genotecas de péptido aleatorias que han incorporado el mosaico FF (por ejemplo genotecas de XXXXFFXX; X indicaba cualquier aminoácido; F = fenilalanina) y mostrado en bacteriófago, como una fusión, por ejemplo, con proteína de revestimiento pIII, pVII o pIX (US5.223.409; Gao y *otros*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:6025-30, 1999, Tornetta y *otros*, J. Immunol. Métodos. 360:39-46, 2010; Shi y *otros*, J. Mol. Biol. 397:385-396, 2010).

y posteriormente probadas para determinar su inhibición de unión de Fab6468 a IL-17A, y la inhibición de la actividad de IL-17A.

Las pequeñas moléculas pueden ser analizadas por medio del uso de las genotecas de los compuestos naturales o sintéticos, o cualquier combinación de estos, y los aciertos positivos primarios resultantes pueden ser rápidamente modificados para producir los análogos estructurales de los agentes. Son conocidos los métodos de elaboración de las genotecas de péptidos y fusiones de pIX, y el análisis de las genotecas resultantes.

Otra modalidad de la invención de un método para inhibir la interacción de la IL-17A humana con IL-17RA comprende:

proporcionar la IL-17A humana y la IL-17RA; y

contactar la IL-17A humana con un antagonista que se une específicamente a la IL-17A humana en al menos un residuo de aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste en V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110, y L112.

Otra modalidad de la invención es un método para inhibir la actividad biológica de la IL-17A humana, que comprende:

proporcionar la IL-17A humana y la IL-17RA; y

contactar la IL-17A humana con un antagonista que se une específicamente a la IL-17A humana en al menos un residuo de aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste en V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110, y L112.

Se puede proporcionar la IL-17A humana y la IL-17RA como proteínas aisladas o proteínas de fusión. El homodímero de IL-17A humana se puede modificar a partir de medios de células activadas Th17 preparadas por estimulación in vitro de células CD4 T precursoras por dos estimulaciones anti-CD3/anti-CD28 en presencia de la IL-2, IL-23 y IL-1 β . La IL-17RA se puede asociar con células o membranas de células, pueden ser nativas o sobreexpresadas, o pueden ser un fragmento de IL-17RA, por ejemplo, dominio extracelular del receptor. La IL-17RA puede ser una IL-17RA humana o IL-17RA de otras especies tales como ratón, rata o mono. Los antagonistas que se unen a residuos de la IL-17A humana V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110, y L112 se pueden identificar por la habilidad del antagonista para reemplazar Fab6468 que se une a la IL-17A, por estudios de mutagénesis o por medio de estructuras co-cristalinas. Las proteínas de fusión de la IL-17A humana y la IL-17RA se pueden preparar por medio de métodos conocidos. La proteína de fusión ilustrativa es una IL-17RA soluble fusionada a un dominio Fc de inmunoglobulina.

Otro aspecto de la invención es un polinucleótido aislado que codifica cualquiera de las cadenas pesadas del anticuerpo o las cadenas livianas del anticuerpo o fragmentos de este de la invención o de su complemento. Ciertos polinucleótidos ilustrativos se describen

000030

en la presente descripción, sin embargo, otros polinucleótidos, los cuales, dado la degeneración de las preferencias del código genético o codón en un sistema de expresión dado, codifican los antagonistas del anticuerpo de la invención están, además, dentro del alcance de la invención. Los polinucleótidos ilustrativos se muestran en las sec. con. núms. de ident.: 101, 102, 103 y 104.

Los antagonistas del anticuerpo ilustrativos pueden ser anticuerpos de los isotipos IgG, IgD, IgE, IgA o IgM. Además, dichos antagonistas del anticuerpo pueden modificarse posteriormente a la traducción por medio de procesos tales como glicosilación, isomerización, desglicosilación o modificación covalente no natural, tal como la adición de entidades de polietilenglicol (PEG) (pegilación) y lipidación. Dichas modificaciones pueden ocurrir *in vivo* or *in vitro*. Por ejemplo, los anticuerpos de la invención se pueden conjugar a polietilenglicol (PEGilado) para mejorar sus perfiles farmacocinéticos. La conjugación se puede llevar a cabo por medio de técnicas conocidas para aquellos con experiencia en la materia. Se ha demostrado que la conjugación de los anticuerpos terapéuticos con PEG mejora la farmacodinámica y no interfiere con la función. Ver Deckert y otros, nt. J. Cancer 87:382-90, 2000; Knight y otros, Platelets 15:409-18, 2004; Leong y otros, Cytokine 16:106-19, 2001; y Yang y otros, Protein Eng. 16:761-70, 2003.

Las propiedades farmacocinéticas de los anticuerpos de la invención se pueden mejorar a través de las modificaciones de Fc por medio de las técnicas conocidas para aquellos con experiencia en la materia. La "Fc" de un anticuerpo no está implicada directamente en la unión de un anticuerpo a una antígeno, pero exhibe varias funciones que la afectan. "Fc" de un anticuerpo es un término conocido y se define en función del clivaje de papaína de anticuerpos. La Fc de un anticuerpo está implicada directamente en ADCC (citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos) y CDC (citotoxicidad dependiente del complemento) basado en la activación del complemento, unión de C1q y unión al receptor Fc. Dicho complemento y sitios de unión al receptor de Fc son conocidos e incluyen por ejemplo L234, L235, D270, N297, E318, K320, K322, P331, y P329 (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat) (Brekke y otros, Eur. J. Immunol. 24:2542-7, 1995; patentes de los Estados Unidos núms. 5.624.821, 7.597.889, Canfield y Morrison, J. Exp. Med. 173:1483-91, 1991). Por ejemplo, la mutación de Leu234/Leu235 en la región bisagra de IgG1 a L234A/L235A o Phe235/Leu236 en la región bisagra de IgG4 a P235A/L236A minimiza la unión a FcR y reduce la capacidad de la inmunoglobulina para mediar la citotoxicidad dependiente del complemento y la ADCC. Una sustitución de Ser a Pro en el mosaico Cys-Pro-Ser-Cys (CPSC) en la región bisagra de las cadenas pesadas de IgG4 capaces de formar enlaces disulfuro entre o dentro de la cadena pesada *in vivo* por medio de acción de isomerasas (Aalberse y Schuurman, Immunology 105:9-19, 2002)

000031

produce un “comportamiento de tipo IgG1”, es decir, las moléculas sustituidas con Pro no pueden formar los enlaces disulfuro entre cadenas pesadas. El mosaico de CPSC se localiza, típicamente, en el residuo 228 de una cadena pesada madura pero puede cambiar dependiendo de las longitudes de CDR. Una región de Fc de IgG1 ilustrativa que tiene los
 5 residuos Leu234/Leu235 tiene una secuencia de aminoácido que se muestra en la sec. con núm. de ident.: 114, en donde los residuos L117 y L118 corresponden a los residuos Leu234/Leu235 en la cadena pesada madura. Una región de Fc de IgG4 ilustrativa que tiene el mosaico Pro-Ser-Cys (CPSC) y los residuos Leu234/Leu235 tiene una secuencia de aminoácido que se muestra en la sec con núm. de ident.: 115 en donde el mosaico de
 10 CPSC se localiza en los residuos 106-109 y los residuos Leu234/Leu235 en las posiciones 122 y 123.

Los anticuerpos o fragmentos de estos de la invención modificados para mejorar la estabilidad, selectividad, reactividad cruzada, afinidad, inmunogenicidad u otra propiedad biofísica o biológica deseable están dentro del alcance de la invención. La
 15 estabilidad de un anticuerpo está influenciada por un número de factores, que incluyen (1) empaquetado central de los dominios individuales que afectan su estabilidad intrínseca, (2) interacciones de interfase de proteína/proteína que tienen impacto sobre en el apareamiento de HC y LC, (3) entierro de residuos cargados y polares, (4) red de enlace-H para residuos cargados y polares; y (5) distribución de residuos polares y
 20 cargados de la superficie entre fuerzas intra e inter moleculares (Worn y otros, J. Mol. Biol. 305:989-1010, 2001). La estructura potencial que desestabiliza los residuos puede ser identificada en base a la estructura de cristalina del anticuerpo o por medio del modelado molecular en ciertos casos, y el efecto de los residuos sobre la estabilidad del anticuerpo se puede probar al generar y evaluar las variantes que albergan mutaciones
 25 en los residuos identificados. Uno de los modos para incrementar la estabilidad del anticuerpo es elevar el punto medio de transición térmico (T_m) tal como se mide por medio de calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés).

Generalmente, la proteína T_m está correlacionada con su estabilidad y correlacionada en forma inversa con su susceptibilidad para el despliegue y desnaturalización en
 30 solución y los procesos de degradación que dependen de la tendencia de la proteína para desplegarse (Remmele y otros, Biopharm. 13:36-46, 2000). Varios estudios han determinado la correlación entre la clasificación de la estabilidad física de las formulaciones medidas como estabilidad térmica por DSC y la estabilidad física medida por otros métodos (Gupta y otros, AAPS PharmSci. 5E8, 2003; Zhang y otros, J. Pharm.
 35 Sci. 93:3076-89, 2004; Maa y otros, Int. J. Pharm., 140:155-68, 1996; Bedu-Addo y otros, Pharm. Res., 21:1353-61, 2004; Remmele y otros, Pharm Res., 15:200-8, 1997). Los estudios de formulación sugieren que una T_m de Fab tiene efecto en la estabilidad

000032

física a largo plazo de un mAb correspondiente. Las diferencias de aminoácidos en cualquier marco o dentro de los CDR podrían tener efectos significativos sobre la estabilidad térmica del dominio de Fab (Yasui, y otros, FEBS Lett. 353:143-6, 1994).

Los antagonistas de anticuerpos de la invención pueden unir la IL-17A con una K_d menor o igual a aproximadamente 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} o 10^{-12} M. La afinidad de una molécula determinada para la IL-17A, tal como un anticuerpo, puede determinarse experimentalmente con cualquier método adecuado. Dichos métodos pueden usar instrumentación Biacore o KinExA, ELISA o ensayos de unión competitiva conocidos para las personas con experiencia en la materia.

Los antagonistas de anticuerpos que unen la IL-17A humana con una afinidad deseada pueden seleccionarse a partir de genotecas de variantes o fragmentos por medio de técnicas que incluyen la maduración de la afinidad de los anticuerpos. Los antagonistas de anticuerpos pueden identificarse en base a su inhibición de la actividad biológica de IL-17A con cualquier método adecuado. Tales métodos pueden usar ensayos de genes reporteros o ensayos de medición de la producción de citocinas por medio de métodos muy conocidos y tal como se describe en la solicitud.

Otra modalidad de la invención es un vector que comprende al menos un polinucleótido de la invención. Tales vectores pueden ser vectores plasmídicos, vectores virales, vectores para la expresión de baculovirus, vectores basados en transposones o cualquier otro vector adecuado para introducir los polinucleótidos de la invención en un organismo determinado o antecedente genético por cualquier medio.

Otra modalidad de la invención es una célula huésped que comprende cualquiera de los polinucleótidos de la invención, tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos ilustrada en las SEC. CON NÚMS. DE IDENT.: 67-75 y 81-86 o una región variable de cadena liviana de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núms. de ident.: 62-66 y 76-80 o una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos ilustrada en las sec. con núms. de ident.: 92-100 o una cadena liviana de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núms. de ident.: 87-91. Dichas células huésped pueden ser células eucariotas, células bacterianas, células vegetales o células arqueas. Las células eucariotas ilustrativas pueden ser de mamíferos, de insectos, de aves o de otros animales. Las células eucariotas de mamíferos incluyen líneas celulares inmortalizadas, tales como hibridomas, o líneas celulares de mielomas, tales como líneas celulares murinas SP2/0 (Colección americana de cultivos tipo (ATCC, por sus siglas en inglés), Manassas, VA, CRL-1581), NS0 (Colección europea de cultivos celulares (ECACC, por sus siglas en

000033

inglés), Salisbury, Wiltshire, Reino Unido, núm. de registro en ECACC 85110503), FO (ATCC CRL-1646) y Ag653 (ATCC CRL-1580). Una línea celular de mieloma humano ilustrativa es U266 (ATTC CRL-TIB-196). Otras líneas celulares útiles incluyen las derivadas de las células de ovarios de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) tales como CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD), CHO-K1 (ATCC CRL-61) o DG44.

Otra modalidad de la invención es un método para fabricar un reactivo de anticuerpos con IL-17A que comprende el cultivo de una célula huésped de la invención y la recuperación del anticuerpo producido por la célula huésped. Los métodos para fabricar anticuerpos y purificarlos son muy conocidos en la materia. Para la expresión, las secuencias de cadena pesada de las familias diseñadas por ingeniería 2, 6a, 6b, 19a y 19b pueden incluir una secuencia líder N-terminal, tal como MAWWTLLFLMAAAQSIQA (SEC. CON NÚM. DE IDENT.:109). Las secuencias de nucleótidos ilustrativas que codifican la cadena pesada del candidato mAb6785 (familia 19) con una secuencia líder y la forma madura (sin una secuencia líder) se muestran en las sec. con núms. de ident.: 101 y 102, respectivamente. De manera similar, para la expresión, las secuencias de cadena liviana de los anticuerpos de las familias 2, 6a, 6b de la invención pueden incluir una secuencia líder N-terminal tal como MGVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEC. CON NÚM. DE IDENT.: 110) y las secuencias de cadena liviana de los anticuerpos de las familias 19a y 19b de la invención pueden incluir una secuencia líder N-terminal tal como MAWSPLLLTLLAHCTGSWA (sec. con núm. de ident.: 116). Las secuencias de nucleótidos ilustrativas que codifican la cadena liviana de mAb6785 optimizado por codones con una secuencia líder y la forma madura (sin una secuencia líder) se muestran en las sec. con núms. de ident.: 103 y 104, respectivamente.

Otra modalidad de la invención es una línea celular de hibridoma que produce un anticuerpo de la invención.

Métodos de tratamiento

Los antagonistas de IL-17A de la invención, por ejemplo, antagonistas de anticuerpos de IL-17A, pueden usarse en cualquier terapia en la que se desea reducir los efectos de IL-17A en el animal tratado. La IL- 17A puede circular en el cuerpo o puede estar presente en un nivel indeseablemente alto localizado en un sitio específico en el cuerpo, por ejemplo, un sitio de inflamación. Sin limitaciones teóricas de ninguna especie, los antagonistas de la invención proporcionan una terapia benéfica mediante la prevención o reducción de la unión de IL-17A a su receptor, o la homo o heterodimerización de IL-17A. Los métodos de la invención pueden usarse para tratar

un animal que pertenece a cualquier clasificación. Los ejemplos de dichos animales incluyen mamíferos, tales como humanos, roedores, perros, gatos y animales de granja.

Los anticuerpos de la invención pueden ser útiles para la profilaxis y el tratamiento de condiciones mediadas por IL-17A, tales como condiciones inflamatorias, alergias y

5 condiciones alérgicas, reacciones de hipersensibilidad, enfermedades autoinmunes, infecciones severas y rechazo al trasplante de órganos o tejidos. Los anticuerpos de la invención son útiles, además, para preparar un medicamento para dicho tratamiento, en donde el medicamento se prepara para administrar en las dosificaciones definidas en la presente descripción. Las condiciones mediadas por IL-17A ilustrativas son condiciones
10 inflamatorias, trastornos inmunes y proliferativos que incluyen artritis reumatoide (RA), espondilitis anquilosante, artritis soriásica, osteoartritis, osteoporosis, uveítis, fibrosis inflamatoria (por ejemplo, escleroderma, fibrosis pulmonar y cirrosis), trastornos intestinales inflamatorios (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y enfermedad intestinal inflamatoria), asma (que incluye asma alérgica), alergias, enfermedad pulmonar obstructiva
15 crónica, esclerosis múltiple, soriasis, lupus eritematoso sistémico, diabétes y cáncer. Los resultados positivos en pacientes tratados con terapias con IL-17A antihumana se han descrito en artritis reumatoide, soriasis y uveítis no infecciosa (Genovese y *otros*, *Arthritis Rheum.* 62:929-39, 2010; Hueber y *otros*, *Sci. Transl. Med.* 2: 52ra72., 2010).

La condición pulmonar inflamatoria es un ejemplo de una condición inflamatoria.

20 Las condiciones pulmonares inflamatorias ilustrativas incluyen las condiciones pulmonares inducidas por infección que incluyen las asociadas con infecciones virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias o por priones; condiciones pulmonares inducidas por alérgenos; condiciones pulmonares inducidas por contaminantes tales como asbestosis, silicosis o beriliosis; condiciones pulmonares inducidas por aspiración gástrica,
25 desregulación inmune, condiciones inflamatorias con predisposición genética, tales como fibrosis quística y condiciones pulmonares inducidas por trauma físico, tales como lesión en el aparato respiratorio. Estas condiciones inflamatorias incluyen, además, asma, efisema, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), sarcoidosis, histiocitosis, linfangiomatosis, lesión pulmonar aguda, síndrome de enfermedad
30 respiratoria aguda, enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar, neumonía comunitaria, neumonía nosocomial, neumonía asociada con el aparato respiratorio, sepsis, neumonía viral, infección por influenza, infección por parainfluenza, infección por rotavirus, infección por el metaneumovirus humano, infección por el virus sincitial respiratorio e infección por aspergillus u otras infecciones fúngicas. Las enfermedades
35 inflamatorias asociadas con infecciones ilustrativas pueden incluir neumonía viral o bacteriana que incluye neumonía severa, fibrosis quística, bronquitis, exacerbaciones de las vías respiratorias y síndrome de enfermedad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas

en inglés). Dichas condiciones asociadas con la infección pueden implicar infecciones múltiples, tales como infección viral primaria e infección bacteriana secundaria. La producción desregulada de IL-17A puede actuar en la patología de enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)

(analizada en Alcorn y *otros*, *Annu. Rev. Physiol.* 72:495-516, 2010). Se ha demostrado que la IL-17A regula la inflamación neutrofílica en los pulmones (una característica distintiva del asma severo además de COPD) debido a la capacidad de IL-17A para inducir factores importantes en la reclutación, supervivencia y activación de neutrófilos a partir de células epiteliales residentes en los pulmones (por ejemplo, IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF). Los anticuerpos de la presente invención suprimen la secreción de IL-6, IL-8 y GM-CSF a partir de células epiteliales pulmonares y, así, pueden ser beneficiosos para el tratamiento terapéutico o profiláctico de sujetos con condiciones inflamatorias pulmonares, tales como asma y COPD. Los modelos animales usados comúnmente para el asma y la inflamación de las vías respiratorias incluyen el modelo de prueba de ovalbúmina y los modelos de sensibilización de metacolina (Hessel y *otros*, *Eur. J. Pharmacol.* 293:401-12, 1995). La inhibición de la producción de citocina y quimocina a partir de células epiteliales bronquiales humanas cultivadas, fibroblastos bronquiales o células musculares suaves de las vías respiratorias puede usarse, además, como modelos *in vitro*. La administración de antagonistas de la presente invención a cualquiera de estos modelos puede usarse para evaluar el uso de dichos antagonistas para reducir los síntomas y alterar el curso del asma, inflamación de las vías respiratorias, COPD y similares.

La soriasis es otro ejemplo de una condición inflamatoria. La soriasis se caracteriza por la hiperproliferación mediada por células T de queratinocitos acoplados con un infiltrado inflamatorio. La inflamación e hiperproliferación del tejido soriático se asocia con un perfil histológico, antigénico y de citocina diferente al de la piel normal. Entre las citocinas asociadas con la soriasis se encuentran: TNF α , IL-19, IL-18, IL-15, IL-12, IL-7, IFN γ , IL-17A y IL-23 (Gudjonsson y *otros*, *Clin. Exp. Immunol.* 135:1-8, 2004). La sobreexpresión de IL-17A se ha encontrado en lesiones soriáticas (patente de los Estados Unidos núm. 7.776.540) y se han descrito resultados positivos en pacientes tratados con terapias de IL-17A anti-humana (Hueber y *otros*, *Sci. Transl. Med.* 2: 52ra72., 2010).

La artritis, que incluye la osteoartritis, la artritis reumatoide, las articulaciones artríticas como resultado de lesión y similares, es una condición inflamatoria común que podría beneficiarse del uso terapéutico de proteínas anti-inflamatorias, tales como los antagonistas de la presente invención. La activación de la señalización de IL-17A puede perpetuar la inflamación e incluso dañar el tejido en la articulación inflamada. Se conocen

000036

varios modelos animales para la artritis reumatoide. Por ejemplo, en el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA, por sus siglas en inglés), los ratones desarrollan artritis inflamatoria crónica muy parecida a la artritis reumatoide en humanos. La administración de los anticuerpos de la IL-17A de la presente invención a los ratones modelo de CIA puede usarse para evaluar el uso de estos antagonistas para reducir los síntomas y alterar el curso de las enfermedades.

Las condiciones gastrointestinales inflamatorias son la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, por sus siglas en inglés), la colitis ulcerativa (UC, por sus siglas en inglés) y la enfermedad de Crohn (CD, por sus siglas en inglés), la colitis inducida por factores ambientales (*por ejemplo*, inflamación gastrointestinal (*por ejemplo*, colitis) causada por o asociada con (*por ejemplo*, como un efecto secundario) un régimen terapéutico, tal como la administración de quimioterapia, terapia por radiación y similares), colitis infecciosa, colitis isquémica, colitis colagenosa o linfocítica, enterocolitis necrotizante, colitis en condiciones, tales como enfermedad granulomatosa crónica o celiaquía, alergias a los alimentos, gastritis infecciosa o enterocolitis (*por ejemplo*, gastritis crónica activa por infección con *Helicobacter pylori*) y otras formas de inflamación gastrointestinal causada por un agente infeccioso. Existen varios modelos animales para las condiciones gastrointestinales inflamatorias. Algunos de los modelos más ampliamente usados son el modelo de colitis inducida por etanol/ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico (TNBS) o el modelo de oxazolona, que induce la inflamación crónica y la ulceración en el colon (Neurath y *otros*, Intern. Rev. Immunol 19:51-62, 2000). Otro modelo usa el dextrano sulfato sódico (DSS, por sus siglas en inglés) que induce una colitis aguda manifestada por diarrea sangrante, pérdida de peso, acortamiento del colon y ulceración mucosal con infiltración de neutrófilos. Otro modelo implica la transferencia adoptiva de células precursoras T con alta expresión de CD4 de CD45RB a ratones RAG o SCID. En este modelo, las células precursoras T donantes atacan el intestino receptor y causan inflamación intestinal crónica y síntomas similares a las enfermedades intestinales inflamatorias en humanos (Read y Powrie, Curr. Protoc. Immunol. capítulo 15 unidad 15.13, 2001). La administración de antagonistas de la presente invención en cualquiera de estos modelos puede usarse para evaluar la eficacia del potencial de esos antagonistas para reducir los síntomas y alterar el curso de las enfermedades asociadas con inflamación en el intestino, tal como enfermedad intestinal inflamatoria.

La fibrosis renal puede desarrollarse a partir de un factor negativo agudo (*por ejemplo*, isquemia/reperfusión de injerto) (Freese y *otros*, Nephrol. Dial. Transplant. 16:2401-6, 2001) o condición crónica (*por ejemplo*, diabetes) (Ritz y *otros*, Nephrol. Dial. Transplant. 11 Suppl 9:38-44, 1996). La patogénesis se caracteriza, típicamente, por

una respuesta inflamatoria inicial seguida de fibrogénesis sostenida del aparato de filtración glomerular e intersticio tubular (Liu, *Kidney Int.* 69:213-7, 2006). Se ha demostrado que la fibrosis tubulointersticial actúa esencialmente en la patogénesis de la lesión renal en la falla renal en etapa terminal y se ha determinado que la célula del tubo proximal es un mediador central (Phillips y Steadman, *Histol. Histopathol.* 17:247-52, 2002; Phillips, *Chang Gung Med. J.* 30:2-6, 2007). La fibrogénesis en el compartimento tubulointersticial está mediada en parte por la activación de fibroblastos residentes que secretan citocinas proinflamatorias que estimulan el epitelio del tubulo proximal para secretar los mediadores inflamatorios y fibrogénicos locales. Además, las células epiteliales y los fibroblastos secretan citocinas quimiotácticas y proporcionan un gradiente direccional que guía la infiltración de monocitos/macrófagos y células T en el espacio tubulointersticial. El infiltrado inflamatorio produce citocinas inflamatorias y fibrogénicas adicionales que también activan la liberación de citocinas epiteliales y fibroblastos al mismo tiempo que, además, estimulan el epitelio para exponerlo a una transición fenotípica en la cual las células depositan un exceso de componentes de la matriz extracelular (Simonson, *Kidney Int.* 71:846-54, 2007). Se ha demostrado que la IL-17A se regula en alza durante el rechazo al aloinjerto renal humano (Van Kooten y otros, *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:1526-34, 1998; Loong y otros, *J. Pathol.* 197:322-32, 2002). La IL-17A estimula la producción de los mediadores proinflamatorios IL-6, IL-8, el componente C3 del complemento y RANTES por el epitelio tubular (Van Kooten y otros, *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:1526-34, 1998; Woltman y otros, *J. Am. Nephrol.* 11:2044-55, 2000). A su vez, estos factores median el reclutamiento de otros tipos celulares inflamatorios en el intersticio que contribuyen al mantenimiento de la respuesta inflamatoria/inmune y, si no se suprimen, contribuyen a la aparición de fibrosis y nefropatía de aloinjerto crónica (Racusen y otros, *Kidney Int.* 55:713-23, 1999; Mannon, *Am. J. Transpl.* 6:867-75, 2006).

Otras condiciones fibróticas ilustrativas pueden incluir fibrosis del hígado (que incluye, pero no se limita a, cirrosis inducida por alcohol, cirrosis inducida por virus, hepatitis autoinmune inducida); fibrosis pulmonar (que incluye, pero no se limita a, escleroderma, fibrosis pulmonar idiopática); fibrosis del riñón (que incluye, pero no se limita a, escleroderma, nefritis diabética, nefritis glomerular, nefritis por lupus); fibrosis dérmica (que incluye, pero no se limita a, escleroderma, cicatrices queloides e hipertróficas, quemaduras); mielofibrosis; neurofibromatosis; fibroma; fibrosis intestinal; y adhesiones fibróticas resultantes de procedimientos quirúrgicos. La fibrosis puede ser fibrosis específica de un órgano o fibrosis sistémica. La fibrosis específica del órgano puede asociarse con la fibrosis pulmonar, fibrosis del hígado, fibrosis del riñón, fibrosis del corazón, fibrosis vascular, fibrosis de la piel, fibrosis

los ojos o fibrosis de la médula espinal. La fibrosis pulmonar puede asociarse con fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, asma, sarcoidosis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La fibrosis del hígado puede asociarse con cirrosis, esquistosomiasis o colangitis. La cirrosis puede

5 seleccionarse de cirrosis alcohólica, cirrosis posterior a la hepatitis C, cirrosis biliar primaria. La colangitis puede ser colangitis esclerosante. La fibrosis del riñón puede asociarse con nefropatía diabética o lupus glomeruloesclerosis. La fibrosis del corazón puede asociarse con infarto del miocardio. La fibrosis vascular puede asociarse con

10 restenosis arterial posterior a la angioplastia o aterosclerosis. La fibrosis de la piel puede asociarse con cicatrices por quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides o dermatopatía fibrosante nefrogénica. La fibrosis del ojo puede asociarse con fibrosis retro-orbital, cirugía posterior a cataratas o vitroretinopatía proliferativa. La fibrosis en la médula espinal puede asociarse con mielofibrosis idiopática o mielofibrosis inducida por fármacos. La fibrosis sistémica puede ser esclerosis sistémica o enfermedad en el

15 injerto versus en el huésped.

Otras condiciones inflamatorias o neuropatías que pueden evitarse o tratarse por los métodos de la invención son aquellas causados por enfermedades autoinmunes. Estas condiciones y las neuropatías incluyen esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y trastornos degenerativos y del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas

20 en inglés) que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno bipolar y esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), enfermedades del hígado que incluyen cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, esteatohepatitis/enfermedad del hígado graso no causada por alcohol, fibrosis, virus de la hepatitis C (HCV) y virus de la hepatitis B (HBV), diabetes y

25 resistencia a la insulina, trastornos cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, hemorragia cerebral, derrame cerebral e infarto del miocardio, artritis, artritis reumatoide, artritis soriásica, y artritis reumatoide juvenil (JRA), osteoporosis, osteoartritis, pancreatitis, fibrosis, encefalitis, soriasis, arteritis de células gigantes, espondilitis anquilosante, hepatitis autoinmune, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV),

30 condiciones inflamatorias de la piel, trasplante, cáncer, alergias, enfermedades endócrinas, reparación de heridas, otros trastornos autoinmunes, hiperresponsividad de las vías aéreas e infecciones o trastornos mediados por células, virus o priones.

Composiciones farmacéuticas/administración

35 La “cantidad terapéuticamente eficaz” del agente eficaz en el tratamiento de condiciones, en donde la supresión de la actividad de IL-17A es deseable, puede determinarse por medio de técnicas de investigación estándar. Por ejemplo, la

000039

dosificación del agente que será efectivo para el tratamiento de una condición inflamatoria tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o artritis reumatoide puede determinarse por medio de la administración del agente a modelos animales relevantes, tales como los modelos descritos en la presente descripción.

5 Además, los ensayos *in vitro* pueden usarse, opcionalmente, para facilitar la identificación de intervalos de dosificación óptimos. Las personas con experiencia en la materia pueden determinar (*por ejemplo*, por medio de pruebas clínicas) la selección de una dosis eficaz específica en base a la consideración de varios factores. Tales factores incluyen la enfermedad que se tratará o evitará, los síntomas implicados, la masa corporal
10 del paciente, el estado inmune del paciente y otros factores conocidos por el experto en la materia. La dosis precisa que se usará para la formulación dependerá, además, de la ruta de administración y la severidad de la enfermedad y debería determinarse de conformidad con el criterio del practicante y las circunstancias del paciente. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de
15 modelos *in vitro* o de modelos animales.

El modo de administración para el uso terapéutico del agente de la invención puede ser cualquier ruta adecuada que suministra el agente al huésped. Las composiciones farmacéuticas de estos agentes son particularmente útiles para administración parenteral, por ejemplo, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal,
20 intravenosa, subcutánea o intranasal.

El agente de la invención puede prepararse como composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz del agente como un ingrediente activo en un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el compuesto activo. Dichos vehículos
25 farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites que incluyen los provenientes del petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuate, aceite de frijol de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Por ejemplo, se puede usar solución salina al 0,4 % y glicina al 0,3 %. Estas soluciones son estériles y, generalmente, libres de materia particulada. Pueden esterilizarse por medio de
30 técnicas de esterilización convencionales muy conocidas (por ejemplo, filtración). Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes amortiguadores y de ajuste del pH, agentes estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes, etc. La concentración del agente de la invención en dicha formulación
35 farmacéutica puede variar ampliamente, es *decir*, de menos de aproximadamente 0,5 %, usualmente de o de al menos aproximadamente 1 % hasta tanto como 15 o 20 % en peso

000040

y se seleccionará mayormente en base a la dosis requerida, volúmenes de fluidos, viscosidades, etc., de conformidad con el modo de administración específico seleccionado.

Así, una composición farmacéutica de la invención para inyección intramuscular podría prepararse de modo que contenga 1 ml de agua tamponada estéril, y de
 5 aproximadamente 1 ng a aproximadamente 100 mg, *por ejemplo*, de aproximadamente 50 ng a aproximadamente 30 mg o, con mayor preferencia, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg, de un antagonista de anticuerpos de IL-17A de la invención. De manera similar, una composición farmacéutica de la invención para infusión intravenosa podría prepararse de modo que contenga
 10 aproximadamente 250 ml de solución de Ringer estéril y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg y, preferentemente, de 5 mg a aproximadamente 25 mg de un antagonista de la invención. Los métodos actuales para preparar composiciones administrables por vía parental son muy conocidos y se describen con más detalle, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Science", 15.º ed., Mack Publishing
 15 Company, Easton, PA.

Los antagonistas de anticuerpos de la invención pueden liofilizarse para el almacenamiento y reconstruirse en un portador adecuado antes del uso. Se ha demostrado que esta técnica es eficaz para las preparaciones convencionales de inmunoglobulinas y proteínas y se pueden usar técnicas de liofilización y
 20 reconstitución conocidas en la materia.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos específicos no limitantes.

Ejemplo 1

Identificación de mAbs antagonísticos de IL-17A antihumana

La genoteca de exhibición de fagos Gold de la Genoteca de anticuerpos combinatorios humanos de MorphoSys (HuCAL®) (Morphosys AG, Martinsried, Alemania) se usó como fuente de fragmentos de anticuerpos humanos y se separó por criba en subconjuntos en solución. En la primera ronda de separación por criba se seleccionaron las
 30 subgenotecas contra las variantes A132Q y A70Q de IL-17A etiquetadas con His6 maduro biotinilado (IL-17Amut6) (sec. con núm. de ident.: 106). En la segunda ronda, el resultado amplificado de la ronda 1 se seleccionó contra IL-17Amut6 etiquetado con His6 biotinilada en presencia o ausencia de otros miembros de la familia de IL-17A como competidor contrario a los anticuerpos que fueron específicos para la IL-17A. El resultado amplificado
 35 de la ronda 2 se dividió en dos conjuntos. El primer conjunto se separó por criba como en la ronda 1. Los clones en el segundo grupo se diversificaron aun mas en HCDR2 o LCDR3, dependiendo de la subgenoteca usada en las selecciones iniciales, y después, se 000041

realizaron a través de 2 rondas adicionales de separación por criba contra IL-17Amut6 para dar una segunda fuente de clones para el análisis. Los Fabs de lisados de clones se captaron en pocillos de placas de ELISA revestidas con anticuerpos de Fd antihumano de oveja y se analizaron para determinar la unión a IL-17Amut6 biotinilado. Los lisados crudos de clones positivos se analizaron para determinar la inhibición de la unión de IL-17Amut6 al receptor de IL-17RA humana recombinante (sec. con núm. de ident.: 107).

Los clones seleccionados se eligieron para caracterización posterior como Fabs purificados basados en la puntuación de la secuencia, afinidad y representación de todas las familias de secuencias y se designaron con números de MOR Se generaron variantes adicionales para MOR7708, MOR7785, MOR7706, MOR7775 y MOR7700 para reemplazar Trp o Met residente en HCDR2, HCDR3 o LCDR3. La Tabla 3 muestra las variantes generadas.

Tabla 3.

Familia	Parental MOR#	Variante MOR#	Sustituciones		
			HCDR2	HCDR3	LCDR3
2	MOR7708	MOR8297	W57T		
		MOR8298	W57Y		
	MOR7785	MOR8104	W57T		
		MOR8105	W57Y		
6b	MOR7706	MOR8299		M106I	
		MOR8300		M106L	
		MOR8301		M106T	
	MOR7775	MOR8101		M106I	
		MOR8102		M106L	
		MOR8103		M106T	
19a	MOR7700	MOR8095	M53I		
		MOR8096	M53L		
		MOR8097		M101L	
		MOR8098		M101T	
		MOR8141			M96L
		MOR8142			M96T
		MOR8143			M96Y
		MOR8160		M101T	M96L
		MOR8161		M101T	M96T
		MOR8162		M101T	M96Y
		MOR8302	M53L	M101T	
		MOR8303	M53L	M101T	M96T

Se probaron los Fabs para determinar su inhibición de la unión de IL-17Amut6 y cynoIL-17A al receptor de IL-17RA humana y su unión a IL-17Amut6. Todos los Fabs

000042

probados inhibieron la unión de IL-17Amut6 y cynoIL-17A al IL-17RA. La afinidad de los Fabs a IL-17Amut6 se midió con el ensayo SET (Tabla 4). A partir de los Fabs identificados, se seleccionaron candidatos de las familias 2, 6a, 6b, 19a y 19b para mayor caracterización.

5

Tabla 4.

Familia	MOR#	Kd (SET) (pM)	Familia	MOR#	Kd (SET) (pM)
2	7702	11	19a	7700	30
	7701	45		8095	77
	7708	90		8096	28
	7785	6		8097	69
	8104	150		8098	47
	8105	130		8141	30
	7786	20		8142	90
6b	7706	90		8143	130
	7775	44		8160	70
	8101	150			
	8102	130			
	8103	89			

Ejemplo 2

Derivación, diseño mediante ingeniería genética y caracterización de mAbs
antagonísticos anti-IL-17A

10

Los MOR# Fabs seleccionados se convirtieron y expresaron como mAbs en formato de IgG1 humana y se asignó a ellos la designación MORmAb correspondiente. Los MORmAbs generados se probaron para determinar la expresión y agregación, su capacidad para inhibir la unión humana y cyno IL-17A a IL-17RA humana y la secreción de IL-8 a partir de células NHDF. La Tabla 5 muestra los valores de IC50 para los ensayos seleccionados para el MORmAbs. Ninguno de los MORmAbs probados (MORmAb#s 7702, 7708, 7785, 7786, 7706, 7775, 7700, 8095, 8096, 8097, 8098, 7768) reaccionó en forma cruzada con otros miembros de la familia de IL-17.

15

Tabla 5.

Familia	MORmAb#	Humano IL-17, IC50 (pM)		Cino IL-17, IC50 (pM)
		IL-17RA Inhibición	IL-8 Secreción	IL-17RA Inhibición
2	7702	297	6214	209
	7708	284	398	289
	7785	172	196	270
	8104	204	512	306
	8105	538	1168	498
	7786	140	368	59
6b	7706	378	402	961
	7775	138	2244	541
	8101	108	1907	845
	8102	186	24520	838
	8103	167	929	491
19a	7700	99	70	236
	8095	130	121	198
	8096	189	75	58
	8097	178	84	300
	8098	225	146	289
	8141	117	67	1435
	8142	129	79	139
	8143	191	61	252
	7768	456	229	388

5 **Diseño genético marco de mAbs antagonístico de anti-IL-17A**

En base a la actividad y propiedades biofísicas y bioquímicas, los MORmAbs seleccionados se diseñaron genéticamente aun mas en sus regiones variables para cambiar ciertos residuos de marco a aquellos presentes en una línea germinal humana concordante y para cambiar codones a aquellos que se producen más frecuentemente en proteínas mamíferas altamente expresadas. En la familia 2 se realizaron sustituciones de VL, L11V y V85T (secuencia lineal) para convertir el marco a una coincidencia exacta con la línea germinal de VK-1 Vb-L5 (IGKV1-12*01). Una región variable ilustrativa con las sustituciones V11V y V85T es la región variable que tiene la secuencia de aminoácidos que se ilustra en la sec. con núm. de ident.: 76. En las familias 6a y 6b se realizaron sustituciones de VL, D1E, V59I y T86V (secuencia lineal) para convertir el marco a una coincidencia exacta con la línea germinal de Vk-3 Vb-L6 (IGKV3-11*01). Una región variable ilustrativa con las sustituciones D1E, V59I y T86V es la región variable que tiene la secuencia de aminoácidos ilustrada en la sec. con núm. de ident.: 77. En VH de las familias 6a y 6b se realizó una sustitución

000044

G44S (secuencia lineal) para coincidir con la línea germinal de Vh-6 Vb 6-01 (IGHV6-1*01). Una región variable ilustrativa con las sustitución G44S es la región variable que tiene la secuencia de aminoácidos que se ilustra en la sec. con núm. de ident.: 81. En el VL de las familias 19a y 19b, los aminoácidos 1-3 (DIE) se sustituyeron con QSV para reemplazar el N-terminal kappa artificial con el de una cadena lambda. La región variable ilustrativa con la sustitución QSV es una región variable que tiene la secuencia de aminoácidos ilustrada en la sec. con núm. de ident.: 79. En VH de las familias 19a y 19b VH, se realizó una sustitución V5L para proporcionar una coincidencia cercana con la línea germinal de Vh-3 Vb 3-23 (IGHV3-23*01. Además, en este proceso los residuos de secuencias de aminoácidos de región constante de cadena pesada 353-357 (REEMT) se sustituyeron con RDELT. Una región variable ilustrativa con la sustitución V5L es una región variable que tiene la secuencia de aminoácidos que se ilustra en la sec. con núm. de ident.: 86. Una cadena pesada ilustrativa con las sustituciones de la región constante 353-357 REEMT -> RDELT es una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos ilustrada en la sec. con núm. de ident.: 100. Se asignaron números de mAb a los anticuerpos diseñados por ingeniería.

Las designaciones correspondientes y los listados de secuencias de las regiones variables diseñadas por ingeniería y originales y los anticuerpos de longitud completa se listan en la Tabla 2. La secuencia de los CDR dentro de cada familia se ilustran en la Figura 1.

Los mAbs diseñados por ingeniería se caracterizaron tal como se describió anteriormente para los MORmAbs. Los valores de IC50 (pM) se midieron con los ensayos indicados tal como se ilustra en la Tabla 6.

Tabla 6.

Familia	mAb#	IC50(pM), Humano IL-17A			IC50 (pM), cino IL-17A		
		IL-17RA Inhibición	IL-8 producción	IL-6 producción	IL-17RA Inhibición	IL-8 producción	IL-6 producción
2	mAb624	78	687	234	51	192	687
	mAb3077	118	292	37	54	374	113
	mAb7024	185	693	412	117	2979	999
6b	mAb4538	229	1483	264	636	1754	847
	mAb3584	195	2388	370	489	1253	823
	mAb732	327	2607	560	463	12527	2017
	mAb4168	266	4878	732	764	3301	2172
19a	mAb1926	108	62	35	53	105	67
	mAb7146	143	71	40	67	140	139
	mAb6785	172	95	45	76	563	193

000045

La afinidad de los mAbs seleccionados se evaluó por medio de Biacore. Los resultados de las mediciones se indican en la Tabla 7.

5 Tabla 7.

Unión a IL-17 humano un mut6

Anticuerpo	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (pM)	Estequiometría*
mAb7146	$4,67 \times 10^6$	$5,57 \times 10^{-5}$	12	2,1
mAb6785	$3,80 \times 10^6$	$6,98 \times 10^{-5}$	18	2,1
Fab6486	$3,14 \times 10^6$	$1,23 \times 10^{-4}$	39	1,1
mAb5548	$3,63 \times 10^6$	$1,45 \times 10^{-4}$	40	2,1
mAb1926	$4,43 \times 10^6$	$3,41 \times 10^{-5}$	8	2,1

Unión a cino IL-17A

Anticuerpo	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (pM)	Estequiometría*
mAb7146	$2,23 \times 10^6$	$1,12 \times 10^{-4}$	50	2
mAb6785	$1,80 \times 10^6$	$2,67 \times 10^{-4}$	148	2,2
Fab6486	$1,60 \times 10^6$	$3,28 \times 10^{-4}$	205	1,1
mAb5548	$1,61 \times 10^6$	$3,62 \times 10^{-4}$	225	1,9
mAb1926	$2,77 \times 10^6$	$5,11 \times 10^{-5}$	18	2,3

* Dímeros por anti-IL-17

10 **El anticuerpo anti-IL-17 inhibe la secreción de citocina en células NHBE**

Se ha demostrado que la IL-17A regula la inflamación neutrofílica en los pulmones, una característica distintiva de asma severa además de COPD debido a la capacidad de IL-17A para inducir factores importantes en la reclutación, supervivencia y activación de neutrófilos (por ejemplo, IL-6, IL-8, GM-CSF). Para determinar si los anticuerpos de anti-IL-17A de la invención pueden inhibir los cambios de IL-17A en las células residentes en los pulmones, las células epiteliales bronquiales humanas normales (NHBE, por sus siglas en inglés) se estimularon con IL-17A humana por 48 horas en presencia de mAb6785. El mAb6785 inhibió la IL-6 inducida por IL-17A y la producción de GM-CSF por células NHBE con IC50=619,0 ± 64,0 pM y 564 ± 86 pM, respectivamente.

25 **El anticuerpo anti-IL-17 inhibe la actividad biológica del heterodímero de IL-17A/F**

Se sembraron células de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF; Lonza) en una placa de cultivos tisular de fondo plano de 48 pocillos a 10,000 células por pocillo en un medio FGM-2 (Lonza) y se incubaron de la noche a la mañana (37°, 5 % CO2). Después de la incubación, 50 ng/mL de concentración final (1,47 nM) de heterodímero de rhIL-17A/F (R&D Systems) se preincubaron con una serie de dilución (30 µg/mL

000046

0,5 ng/mL) de mAb6785 o anticuerpos de control por 10 minutos a temperatura ambiente, y se añadieron a las células. Las células se incubaron por 48 h (37°, 5 % CO₂) y los sobrenadantes de cultivos se recolectaron y ensayaron por medio de ELISA para determinar el contenido de IL-6 con conjuntos Human IL-6 Duo Sets (R&D Systems, Inc.) de conformidad con las instrucciones del fabricante. Se determinaron los valores de IC₅₀ por regresión no lineal con el programa GraphPad Prism software (GraphPad Software, Inc). El mAb6785 inhibió la producción de IL-6 inducida por el heterodímero de IL-17A/F por NHDF con EC₅₀ 2 ± 2,5 nM.

Métodos

Determinación de afinidades picomolares con valoración de equilibrio en solución (SET, por sus siglas en inglés)

Para la determinación de K_D por valoración de equilibrio de solución (SET), se usaron fracciones monoméricas (contenido monomérico de al menos 90 %, analizadas por medio de columna analítica Superdex75, SEC; GE) de proteínas Fab.

La determinación de afinidad basada en electroquimiluminiscencia (ECL, por sus siglas en inglés) en solución y evaluación de datos se realizaron esencialmente tal como se describió anteriormente (Haenel y otros, Anal Biochem 339:182-4, 2005). Una concentración fija definida de Fab purificado (~10-100 pM) se incubó con concentraciones crecientes de IL-17Amut6 (concentración máxima de 5 nM) en solución hasta alcanzar el equilibrio químico. Para cuantificar el Fab no unido en solución se transfirieron las muestras a una placa de microtitulación de 384 pocillos MSD Streptavidin (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) con IL-17Amut6 biotinilado recubierto. Para la detección se aplicó un anticuerpo de Fab/IgG antihumana marcado con complejo de rutenio y las placas se leyeron con el programa Sector™ Imager 6000 (MSD). Las curvas de valoración (concentración de Fab libre como una función de la concentración de antígenos) se graficaron y ajustaron con el programa Excel / XLfit con el modelo descrito más abajo.

Para la evaluación de datos para la determinación de K_D de moléculas de Fab se usó el siguiente modelo de ajuste (modificado de conformidad con Abraham y otros, J Mol Recognit. 9:456-461, 1996):

$$y = B_{\max} - (B_{\max} / (2 * c_{\text{Fab}})) * (x + c_{\text{Fab}} + K_D - \sqrt{(x + c_{\text{Fab}} + K_D)^2 - 4 * x * c_{\text{Fab}}}))$$

mientras que:

B_{max}: señal de unión máxima (a la concentración de antígenos=0)

c_{Fab}: concentración de Fab aplicada

000047

x: concentración de antígenos solubles totales aplicada

sqrt: raíz cuadrada

K_D : Constante de disociación de equilibrio

5 **Inhibición de la unión de IL-17A a IL-17RA (por ejemplo ensayo de “inhibición de IL-17RA**

Se recubrieron placas maxisorp transparentes con 100 μ l/pocillo de 2,5 μ g/ml de IL-17RA-Fc humana (R&D Systems, Minneapolis, MN) en tampón de carbonato-bicarbonato de sodio 0,1 M, pH 9,4 y se incubaron de la noche a la mañana a 4 °C.

- 10 Después del bloqueo y los lavados se preincubaron 25 ng/ml de IL-17mut6 humana biotinilada (sec. con núm. de ident.: 106) o IL-17A de cinomolgos (sec. con núm. de ident.: 108) con mAbs probado o mAbs de control (de 30 a 0 μ g/ml de concentración final) en un volumen combinado de 100 μ l por 5-10 minutos y, después, se añadieron a las placas. La señal se detectó con 100 μ l de una dilución 1:10,000 de 1 mg/ml de SA-HRP
- 15 (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) por 20 minutos a temperatura ambiente (RT) seguido de 100 μ l/pocillo de sustrato de OPD (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO). Las placas se leyeron a 492 nm (Envision, PerkinElmer, Waltham, MA). La unión de Fab a IL-17RA se probó tal como se describió para mAbs.

20 **Inhibición de la producción de IL-8 y IL-6 a partir de células NHDF (por ejemplo, ensayos de “producción de IL-8” y “producción de IL-6”)**

- El efecto de inhibición de anticuerpos mAb anti-IL-17A sobre la producción de IL-8 y IL-6 fue evaluado en fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF, por sus siglas en inglés). Las células se cultivaron en una placa de cultivo de tejido de 48 pocillos de fondo
- 25 plano a $0,1 \times 10^5$ células por pocillo, 250 μ l por pocillo en un medio de cultivo FGM-2 y se incubaron toda la noche (37 °C, 5 % de CO_2). Luego de la incubación, se añadió 0,1 ng/ml de TNF- α humano a todos los pocillos. Se preincubaron 10 ng/ml de IL-17mut6 o 25 ng/ml de IL-17A de cynomolgus con anticuerpos mAb o anticuerpos mAb de control probados (concentración final de 30-0 μ g/ml) en un volumen combinado de 250 μ l
- 30 durante 10 minutos a RT, y después se añadió 250 μ l de células. En los ensayos, las muestras de IL-17mut6 sin anticuerpo añadido fueron incluidas como muestras de control, mientras que las muestras que consisten en TNF- α o medio de cultivo solo fueron incluidas como controles negativos. Las células se incubaron durante 24 horas (37 °C, 5 % de CO_2) y se recolectó medio acondicionado y se evaluó por ELISA para determinar
- 35 IL-6 y IL-8 con el uso de equipos dobles de ELISA de IL-6 & IL-8 humanas de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN). Se evaluaron los fragmentos Fab como se describió a partir de los anticuerpos mAb.

000048

Inhibición de la producción de IL-6 y G-CSF a partir de células NHBE

Se sembraron células epiteliales bronquiales normales de humano (NHBE; Lonza) a 20,000 células por pocillo en un medio de cultivo BEGM (Lonza) y se incubaron toda la noche (37 °C, 5 % de CO₂). Luego de la incubación, las células se estimularon con IL-17Amut6 durante 48 horas en la presencia de los anticuerpos probados en un intervalo de concentraciones de (30 µg/ml – 0,5 ng/ml). Se recolectaron los sobrenadantes después de la incubación y se evaluaron para determinar el contenido de IL-6 o G-CSF con el uso de un ELISA específico de IL-6- o G-CSF humano (R&D Systems, Inc.). Se determinaron los valores IC50 mediante una regresión no lineal con el uso del software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc).

Reactividad cruzada con miembros de la familia de IL-17A

Se recubrieron placas limpias maxisorp con 100 µl/pocillo de 5 µg/ml de anticuerpo mAb o anticuerpo de control isotipo mAb en PBS y se incubaron toda la noche a 4 °C. Las placas fueron bloqueadas con 200 µl/pocillo durante 1 hora con amortiguador de bloqueo ELISA (1 % de BSA, 5 % de sacarosa en PBS con 0,05 % de NaN₃) y se lavaron tres veces con amortiguador de lavado (PBS, con 0,01 % de Tween-20). Se titularon las citocinas antagónicas en un amortiguador diluyente de ensayo (1 % de BSA en PBS) a una concentración final de 2x y se preparó citocina biotilada a una concentración final de 2x. Se mezclaron 100 µl de citocinas a una concentración final de 2x (concentración final de 30-0 µg/ml) con 100 µl de IL-17mut6 biotilada a una concentración final de 2x (concentración final de 25 ng/ml) en un amortiguador de ensayo. Se usó IL-23 recombinante humana (R&D Systems, Minneapolis, MN) como control negativo, una muestra de amortiguador como control de soporte y IL-17mut6 como control positivo. Se añadió 100 µl por pocillo por duplicado de mezcla de citocina/ IL-17mut6 biotilada a la placa y se incubaron durante 1-2 horas. Se lavaron las placas tres veces con amortiguador de lavado y se incubaron con 100 µl de una dilución 1:10,000 de 1 mg/ml de SA-HRP (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) durante 20 minutos a RT. Se lavaron las placas tres veces con amortiguador de lavado ELISA. Luego del lavado, se añadió 100 µl/pocillo de sustrato OPD (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) a cada pocillo y se incubaron hasta que se detectó el cambio de color apropiado. Se detuvo la reacción con la adición de 50 µl de ácido sulfúrico 2N y se leyeron las placas a 492 nm con el uso de un instrumento Envision.

Mediciones de afinidad - ensayo Biacore

Las mediciones de afinidad con resonancia de plasmón de superficie (SPR) se realizaron por medio del uso de un biosensor óptico Biacore 3000 (Biacore). Los

000049

fragmentos Fab seleccionados (~30 RU) o anticuerpos mAb (~50 RU) fueron capturados sobre la superficie del chip sensor con el uso de un anticuerpo de oveja anti-Fd o un anticuerpo anti-Fc humano para la captura de fragmentos Fab o anticuerpos mAb, respectivamente. La captura de fragmentos Fab o anticuerpos mAb fue seguida de la
 5 inyección de huIL-17mut6 o cyno IL-17A en solución (0,2 a 49 nM).

Ejemplo 4

Mapeo de epítomos

Los epítomos del anticuerpo fueron determinados mediante una combinación de
 10 unión de competencia, análisis de intercambio H/D y coestructura del anticuerpo -IL-17A (véase el Ejemplo 5). Se usaron los siguientes anticuerpos: mAb1926, MORmAb7700, MORmAb7706, MORmAb7708, mAb7357 (un anticuerpo de neutralización ratón anti-humano IL-17A derivado de hibridoma C1863), mAb2832 (un anticuerpo de neutralización ratón/humano quimérico anti-humano IL-17A derivado de hibridoma C1861), mAb317
 15 (anticuerpo ratón anti- humano IL-17A, R&D Systems, Minneapolis, MN) y mAb3171 (anticuerpo ratón anti-humano IL-17A, R&D Systems, Minneapolis, MN), y mAbE16-7178 (un anticuerpo ratón anti-humano IL-17A, e-Bioscience, San Diego, CA). Los tres anticuerpos comerciales mostraron grados variables de actividad de neutralización.

Unión de epítomos competitivos

Para la ELISA competitiva, se recubrió 5 µl (20 µg/ml) de proteína IL-17Amut6 en una placa HighBind MSD (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) por pocillo durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 150 µl de 5 % de amortiguador Blocker A MSD (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) a cada pocillo y se incubaron durante 2 h a
 25 temperatura ambiente. Se lavaron las placas con amortiguador HEPES 0,1 M (pH 7,4). Se incubó 10 nM del anticuerpo etiquetado (tinte de fluorescencia MDS) con concentraciones crecientes de anticuerpos competidores (1 nM - 2 µM), y se añadió 25 µl de la mezcla a los pocillos designados. Luego de una incubación de 2 horas con agitación ligera a RT, se lavaron las placas como se indicó más arriba, se añadió 150 µl
 30 de amortiguador de lectura T MSD diluido y se leyeron las placas con un Sector Imager 6000 MDS.

Los ensayos se realizaron con anticuerpos etiquetados mAb1926, mAb317, mAb3171, o mAb7357 (Figura 4). Basados en ensayos de competencia, se asignaron anticuerpos anti-IL-17A a cuatro cabinas diferentes. Cabina A: mAb1926,
 35 MORmAb7706 y MORmAb7708; Cabina B: eBio16-7178 y mAb7357; Cabina C: mAb317; Bin D: mAb3171.

000050

Análisis de intercambio H/D:

Para el intercambio H/D, el procedimiento usado para analizar la perturbación del anticuerpo fue similar a aquel descrito previamente (Hamuro y otros, J. Biomol.

Techniques, 14:171–82, 2003; Horn y otros, Biochemistry, 45: 8488-98, 2006) con alguna

modificación. Se incubó IL-17Amut6 recombinante (expresada en células HEK293E con anticuerpo His-tag C-terminal) en una solución acuosa deuterizada para tiempos

predeterminados que resultan en la incorporación de deuterio en átomos de hidrógeno

intercambiables. El IL-17Amut6 deuterizado fue capturado en una columna que contiene anticuerpos mAb anti-IL-17A individuales inmovilizados y luego se lavaron con un

amortiguador acuoso. La proteína IL-17Amut6 intercambiada nuevamente fue eluida de la columna y la localización de los fragmentos que contienen deuterio se determinó mediante digestión de proteasa y análisis de espectrometría de masas. Las regiones unidas al

anticuerpo fueron inferidas a aquellos sitios protegidos relativamente del intercambio y contienen, de ese modo, una fracción más alta de deuterio, comparada con IL-17Amut6

que no forma un complejo con el anticuerpo. Los mapas de perturbación del intercambio H/D de IL-17Amut6 se muestran en la Figura 5. Los números en la parte superior de las barras se refieren a residuos de IL-17Amut6.

MORmAb7700, MORmAb7706 y MORmAb7708 mostraron grados variables de intercambio diferencial para tres segmentos de IL-17A (sec. con núm. de ident.: 105)

₄₅NRSTSPWNLH₅₄ (sec. con núm. de ident.: 159), ₅₆NEDPERYPSVIWE₆₈ (sec. con núm. de ident.: 157) y ₁₀₀RREPPHCPNSFRLEKIL₁₁₆ (sec. con núm. de ident.: 158), que indican protección mediante los anticuerpos. El fragmento ₅₆NEDPERYPSVIWE₆₈ (sec. con núm. de ident.: 157) fue protegido fuertemente por MORmAb7708, protegido débilmente por

MORmAb7700 y no protegido por MORmAb7706. El traslape en los patrones de protección de fragmentos de estos anticuerpos es consistente con su inhibición cruzada en los ensayos de competencia descritos más arriba.

Para los anticuerpos mAb7357 y mAbEbio16-7178, se observó una fuerte protección para ₇₁CRHLGCINADGNVDYHM₈₇ (sec. con núm. de ident.: 160) consistente con su inhibición cruzada en los ensayos de competencia descritos más arriba. Se observó un intercambio diferencial débil y, por lo tanto, no concluyente para otros fragmentos con los anticuerpos mAb7357, mAb2832, mAb317 y mAb3171.

Los estudios del intercambio H/D localizaron los sitios de unión para dos de los cuatro grupos de competencia definidos más arriba. Los anticuerpos de la cabina A (MORmAb7700, MORmAb7706 y MORmAb7708) unidos en la región de segmentos de péptido ₄₅NRSTSPWNLH₅₄, (sec. con núm. de ident.: 159), ₅₆NEDPERYPSVIWE₆₈ (sec. con núm. de ident.: 157) y ₁₀₀RREPPHCPNSFRLEKIL₁₁₆ (sec. con núm. de ident.: 158), de sec. con núm. de ident.: 105, y los anticuerpos de la cabina B

000051

(mAb7357 y mAbBio16-7178) unidos en la región del segmento de péptido₇₁CRHLGCINADGNVDYHM₈₇ (sec. con núm. de ident.: 160). Los anticuerpos mAb317 y mAb3171 unidos a sitios distintos entre sí y de los anticuerpos de la cabina A y cabina B. Sin embargo, las señales débiles en los estudios del intercambio H/D con ambos anticuerpos no proporcionaron suficiente evidencia para localizar sus epítomos en IL-17A.

Ejemplo 5

Estructura cocrystalina de IL-17A y anticuerpo anti-IL-17A

La coestructura de IL-17A_{mut6} con el fragmento Fab6468, un fragmento Fab recombinante etiquetado His6 del anticuerpo mAb6785 se determinó mediante cristalografía por rayos X. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del fragmento Fab6468 se muestra en la sec. con núm. de ident.: 90, y la secuencia de aminoácidos de cadena pesada se muestra en la sec. con núm. de ident.: 111. En el Ejemplo 5, los residuos de aminoácido de IL-17A referidos para indicar residuos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 105, y los residuos del fragmento Fab6468 referidos para indicar los residuos de la región variables de cadena ligera de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 79 y los residuos de la región variable de cadena pesada de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 86. Se ha descrito la expresión, renaturalización y purificación del anticuerpo IL-17A_{mut6} humano recombinante (Wu y otros, Cytokine, ePub antes de publicarse, 29 de jul). El fragmento Fab6468 fue expresado en células HEK-293F y purificado con el uso de un método similar como se describió (Zhao y otros., Protein Expr Purif, 67:182-9, 2009).

Cristalización del complejo IL-17A/Fab6468

El complejo IL-17A/Fab6468 fue preparado al mezclar el anticuerpo IL-17A_{mut6} y el fragmento Fab6468 en una relación molar de 1:1,1 en 20 mM MES pH 6,5, NaCl 0,2 M y 10 % glicerina y se incubó toda la noche a 4 °C. El complejo fue purificado de fragmentos Fab en exceso que no forman complejos con el uso de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC, por sus siglas en inglés) en una columna Superdex 200 10/300 GL (GE Healthcare, Piscataway, NJ) en 20 mM MES, pH 6,5, NaCl 0,2 M y 10 % de glicerina. Las fracciones correspondientes al complejo fueron agrupadas y concentradas con un dispositivo Amicon Ultra 10000 MWCO a 4,6 mg/ml.

Se realizó una evaluación automática de cristalización con el uso del robot automático de cristalización de proteínas Oryx4 (Douglas Instruments, East Garston, UK) que suministra volúmenes iguales de proteína y solución de depósito en un formato de gota con el uso de una placa Corning 3550 (Corning Inc., Corning, NY). La

000052

evaluación inicial se realizó con la pantalla de cristal HT Hampton (HR2-130, Hampton Research) y se produjo cristales similares a agujas de condiciones diversas que contienen sulfato de amonio, PEG a pH 4,5-4,6. Estos cristales pequeños fueron usados para producir materia prima de semillas para la matriz de evaluación
5 microseed (MMS, por su siglas en inglés) (D'Arcy y otros, Acta Crystallographica Section D, 63:550-4, 2007). Se obtuvieron cristales de difracción de calidad de la evaluación MMS en acetato de sodio 0,1 M, pH 5,5, 12 % de PEG MME 5000 y sulfato de litio 0,2 M.

10 **Recolección de datos por rayos X del complejo IL-17A/Fab6468**

Para la recolección de datos por rayos X, se remojó el cristal por algunos segundos en el licor madre suplementado con 24 % de glicerina y se realizó la congelación Flash en la corriente de nitrógeno a 95 °K. Los datos de difracción por rayos X fueron recolectados y procesados con el uso de un microfoco generador de
15 rayos X 007HF Rigaku MicroMax™ equipado con una detector CCD Saturn 944 Osmic confocal optics™ VariMax™ y un sistema de enfriamiento criogénico X-stream 2000™ (Rigaku, Woodlands, TX). Las intensidades de difracción fueron detectadas sobre una rotación de cristal de 254° con un tiempo de exposición de 3 min por imagen de medio grado a la máxima resolución de 2,2 Å. Los datos de rayos X fueron procesado con el
20 programa D*TREK (Pflugrath, J., Acta Crystallographica Section D, 55:1718-25, 1999). El cristal pertenece al grupo de espacio monoclinico P2₁ con un a=73,40 Å, b=64,04 Å, c=145,61 Å y β=95,39°. Las estadísticas de los datos de rayos X se describen en la Tabla 8.

25 **Tabla 8.**

Longitud de onda (Å)	1,5418
Temperatura (K)	95
Intervalo de rotación (°)	254
Grupo de espacio	P2 ₁
Ejes de células unitarias (Å)	73,40, 64,04, 145,61
Ángulos de células unitarias (°)	90, 95,39, 90
Moléculas/unidad asimétrica	IL-17 dímero + 2 fragmentos Fab
V _m (Å ³ /Da)	2,76
Contenido de solvente (%)	55
Resolución (Å)	73-2,2 (2,28-2,20)*
Núm. de reflexiones medidas	251,653 (16,276)
Núm. de refexiones únicas	61,776 (5,947)
Producto completo (%)	89,8 (86,9)
Redundancia	4,1 (2,7)

000053

Mezcla R	0,151 (0,353)
<I/σ>	5,6 (1,9)
Factor B (Wilson) (Å ²)	33,3

* Los valores para la capa de resolución más alta están en ().

Determinación de la estructura

La estructura de cristal del complejo IL-17A/Fab6468 fue determinada mediante
reemplazo molecular con el uso de un Phaser (Read, Acta Crystallorg D Biol Crystallorg,
57:1373-82, 2001). Los modelos de búsqueda fueron IL-17F (PDB ID 1JPY) (Hymowitz y
otros, EMBO J., 20:5332-41, 2001) y un modelo de homología para la Fv (VH/VL), que
fue construido en base al anticuerpo anti-IL-13 CNTO607 (PDB ID 3G6A) (Teplyakov y
otros, J. Mol. Biol. 389:115-23. 2009) para el VH y VL, que usan Modeller (Accelrys, CA).
Los dos dominios constantes CL/CH1 fueron tomados de PDB ID 8FAB (Strong y otros,
Biochemistry, 30:3739-48, 1991). El perfeccionamiento de la estructura fue realizado con
PHENIX (Adams y otros, J. Synchrotron. Radiat. 11:53-5, 2004). La simetría de dos
pliegues, no cristalográfica fue impuesta, inicialmente, en las etapas iniciales de
perfeccionamiento, pero fue dejada en las etapas finales en base a R_{libres}. El ajuste de
modelo y la reconstrucción manual se realizaron con el uso de COOT (Emsley y otros,
Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 60:2126-32, 2004). El R_{cryst} final y el R_{libre} fueron
23,4 % y 29,7 %, respectivamente para todas las 61,706 reflexiones independientes a
2,2Å. Las estadísticas de perfeccionamiento se describen en la Tabla 9.

Tabla 9.

Perfeccionamiento de la estructura	
Resolución (Å)	73-2,2 (2,234-2,2)
R _{cryst} /R _{free} (%) ^b	23,4/29,7 (27,2/37,7)
Núm. de reflexiones	
Grupo de trabajo	58,570
Grupo de prueba	(5 % de los datos) 3,136
Rmsd de los valores ideales	
Longitud de unión (Å)	0,007
Ángulos de unión (°)	1,1
Factor B promedio (Å ²)	28,0
Número de átomos de proteína	7,994
Número de solventes (agua + iones)	864
Gráfico de Ramachandran ^c	
Regiones más favorecidas (%)	90,5
Permitidas adicionales (%)	8,6
Permitidas generosamente	0,2
No permitidas (%)	000054

La estructura del complejo IL-17A/Fab6468

La estructura del complejo fue determinada a alta resolución ($\sim 2,2 \text{ \AA}$). IL-17A fue un homodímero casi simétrico en el cristal y unido a dos moléculas de fragmento Fab. Las interacciones anticuerpo-antígeno fueron hidrófobas en gran parte y a diferencia de la mayoría de anticuerpos, la cadena ligera CDR realizó una cantidad de los contactos importantes. La estructura molecular total del complejo IL-17A/Fab6468 se muestra en la Figura 6A. El monómero del dímero IL-17A adoptó la topología total de un nudo de cistina (Figura 6B). Los dos monómeros fueron muy similares con un RMSD $C\alpha$ de $0,54 \text{ \AA}$ para 77 átomos $C\alpha$ de cadena principal. La arquitectura total del nudo de cistina del monómero IL-17A fue muy similar a aquel de IL-17F con un rmsd de $0,71 \text{ \AA}$ para 76 átomos $C\alpha$ (Figura 6B). Cada monómero IL-17A fue estabilizado por tres uniones disulfuro. Para la cadena B, se observaron tres uniones disulfuro intercatenarias ($C^{10}-C^{106}$, $C^{71}-C^{121}$, $C^{76}-C^{123}$), mientras que para la cadena A la unión disulfuro de $C^{10}-C^{106}$ no se observó debido al desorden en estos segmentos del monómero. Las dos últimas uniones disulfuro ($C^{71}-C^{121}$, $C^{76}-C^{123}$) estabilizaron la arquitectura del nudo de cistina, análoga a IL-17F y NGF. El modelo estructural para la cadena B de IL-17A incluyó todos los residuos 10-128 (residuos 1-9 estuvieron desordenados), mientras que para los residuos de la cadena A, solo los residuos 21-29, 41-104 y 109-127 fueron observados y los otros residuos 1-20, 30-40, 105-108 y 128 faltaron debido al desorden en la estructura. Para los dos fragmentos Fab, los residuos 1-2 de las dos cadenas ligeras estuvieron desordenados o tuvieron una densidad de electrones deficiente. Los 3 residuos C-terminales de las cadenas pesadas y ligeras, que incluyen las uniones disulfuro intracatenarias, así como el anticuerpo His-tag en la cadena pesada, estuvieron desordenados.

El segmento N-ordenado de IL-17A (cadena B) contenía un elemento helicoidal corto (residuos 8-12). Se dobló nuevamente hacia el ciclo 3-4 del mismo monómero y formó una unión disulfuro intracatenaria ($C^{10}-C^{106}$). Por el contrario, el segmento equivalente de IL-17F llegó hacia el otro monómero del dímero y formó una unión disulfuro intracatenaria y unió los dos monómeros covalentemente. Las partes ordenadas de los segmentos 17-39 de los dos monómeros IL-17A fueron cambiadas como en IL-17F. Este intercambio resultó en un cruce para estas partes del dímero IL-17A. Combinados con la unión disulfuro intramolecular ($C^{10}-C^{106}$), los dos segmentos N-terminales de IL-17A formaron dos monómeros entrelazados que originaron, además, un dímero aparente de 26 kD en SDS-PAGE no reductores.

El dímero de IL-17A fue casi simétrico para las cuatro hebras principales β (hebras 1-4) (Figura 6C). El rmsd $C\alpha$ para 76 residuos es $0,71 \text{ \AA}$. La asimetría ligera proviene de dos fuentes. Primero, la cadena A contenía una cantidad de segmentos desordenados, principalmente en N-terminal. Solo una hebra β -corta (hebra 0, residuos 22-26) fue

000055

ordenada aparentemente, mientras que los residuos 10-40 de la cadena B fueron ordenados con un segmento helicoidal (residuos 12-16) y una hebra β (hebra 0, residuos 21-25). Segundo, mientras la cistina anudó cuatro hebras principales β de los dos monómeros, (40-128) de IL-17A se relacionaron mediante una simetría de rotación de dos pliegues, las partes ordenadas de la hebra 0 no se superponen bien cuando el cuerpo principal está sobrepuesto (no se muestra). Ya sea que esto fue un artefacto de renaturalización de proteína o que dicha configuración exista en la naturaleza, no estará clara sin una investigación adicional. La bioactividad de estas especies fue similar a aquella de la referencia IL-17A de una fuente comercial (producida, además, en *E. coli*) (R&D Systems, Minneapolis, MN), que sugiere que el enlace disulfuro intercatenario o intracatenario para C¹⁰-C¹⁰⁶ no es importante para la unión de su receptor. Sin embargo, la estructura actual sugiere que los segmentos N-terminales (1-20) y (30-39) son muy flexibles y sus estructuras no impactan la actividad del dímero renaturalizado IL-17A.

El epítopo y el parátopo

Los residuos involucrados en la unión entre IL-17A y el fragmento Fab6468 se enumeran en la Tabla 10. Debido a los residuos faltantes en el promotor A en el dímero IL-17A y la naturaleza asimétrica ligera del dímero IL-17A, todos los residuos del epítopo de los dos sitios de contacto no fueron idénticos (Tabla 10 y Figura 7). Sin embargo, existió un conjunto de núcleos de residuos, así como sus interacciones que fueron idénticas. Estos residuos fueron L26, R55, E57, P59, E60, R61, Y62, S64, V65, W67, R101, E102, P103 y F110 de IL-17A, sec. con núm. de ident.: 105 (resaltados en color negro en la Tabla 10), y constituyen el epítopo de núcleo para el fragmento Fab6468.

Tabla 10 Los residuos del epítopo de núcleo se resaltan en color negro. Los residuos del parátopo de núcleo están en negrita. Los residuos de parátopo extendidos se muestran en paréntesis.

VL	Epítopo IL-17A sobre monómero B	VH	VL	Epítopo IL-17A sobre monómero A	VH
(D25)	F18				
(F93)	P19				
(F93)	V22				
F93	L26		F93	L26	
			(N26)	N27	
			(D29), (F93)	I28	
(D29)	H29		(G28)	N30	

000056

			(D50), (I51), (Y31)	N36	
			(I51), (D52), (D49), (Y31)	R39	
D49	R55	T101, Q99	(Y48), D49	R55	T101, Q99
	E57	L100, Q99, T101		E57	L100, Q99, T101
Y90, F92	P59	Y59, (L100)	Y90, F92	P59	(S52), Y59
F92	E60	Y59, F57, S52, T54	F92	E60	Y59, F57, S52, T54
F92	R61		F92	R61	
F92	Y62		F92, (F93), (D29)	Y62	
Y90	S64		Y90	S64	(L100)
Y31	V65		Y31, (D49)	V65	
D49, (Y31)	W67		D49, (D52), (Y48)	W67	
	L99		(F93)	L99	
F92, Y90	R101	F57, Y59	Y90, F92	R101	F57, Y59
	E102	F57		E102	F57
	P103	F57		P103	F57
	P104			P104	(G56)
F92	F110		F92, (F93)	F110	

De manera similar, los residuos de contacto de los anticuerpos en los dos sitios no fueron todos idénticos. Los residuos involucrados en contactos idénticos con los residuos de epítipo de núcleo se conocen como el “parátipo de núcleo”, que estuvo compuesto de los siguientes residuos: cadena ligera (LC): Y31, D49, Y90, F92, F93 (sec. con núm. de ident.: 79), y cadena pesada (HC): S52, T54, F57, Y59, Q99, L100 y T101 (sec. con núm. de ident.: 86) (Tabla 10). Los residuos de parátipo de núcleo se muestran en negrita en la Tabla 10. Los residuos de “parátipo extendido” adicionales identificados en un monómero que se une a un residuo IL-17A específico se muestran en paréntesis.

Los datos de protección H/D para el anticuerpo MORmAb7700 estuvieron de acuerdo con los estudios de cocrystalinos, debido a que todos los residuos de epítopos de núcleo identificados en la estructura cocrystalina excepto L26 estuvieron dentro o en los límites de dos de los segmentos protegidos identificados por el intercambio H/D, ⁵⁶NEDPERYPSVIWE₆₈ (sec. con núm. de ident.: 157) y ¹⁰⁰RREPPHCPNSFRLEKIL₁₁₆ (sec. con núm. de ident.: 158) para el anticuerpo MORmAb7700. Todos los derivados del anticuerpo MORmAb7700, incluso MORmAb8302 y mAb1926 se asume que tienen la misma especificidad de unión que el fragmento Fab6468, debido a que difieren en su mayoría por un residuo en la región N-terminal de VH (véase el Ejemplo 1), 3 residuos en el N-terminal de VL (véase el Ejemplo 1) y 3 residuos CDR (cada uno en H2, H3 y L3, Tabla 1a), ninguno de ellos es parte del parátipo del anticuerpo.

La estructura de IL-17A caracterizada en esta invención es muy similar a la estructura publicada previamente, excepto por los segmentos faltantes, la cavidad bolsillo P2 (véase más abajo) no fue identificada en el trabajo anterior (estructura 2VXS, disponible en Protein DataBank <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>; Gerhardt y otros, J. Mol. Biol. 394:905-21, 2009).

La estructura cristalina del IL-17F humano en el complejo con IL-17RA ha sido reportada (Ely y otros, Nat. Immunology, 10:1245-51, 2009). Debido a las similitudes estructurales y de secuencia entre IL-17A e IL-17F, es probable que IL-17A interactuará con el IL-17RA de una manera similar a IL-17F. El modelamiento molecular al superponer la estructura de IL-17A en el complejo con el fragmento Fab6468 obtenido en este estudio sobre el IL-17F en el complejo IL-17F/IL-17RA reportado mostró que los segmentos del fragmento Fab6468 tendrían choques estéricos con IL-17RA. Uno de estos segmentos se localizan alrededor del motivo FF (residuos 92 y 93 de la sec. con núm. de ident.: 79) en la cadena ligera CDR3 del fragmento Fab6468. Por consiguiente, sin desear estar limitados por cualquier teoría particular, se sugiere que el fragmento Fab6468 inhibiría la función de IL-17A al bloquear sus interacciones con IL-17RA y por analogía, IL-17RC a través del modo de interacción entre IL-17RC y IL-17A no se conoce en el nivel molecular.

Las diferencias significativas en las afinidades de IL-17A e IL-17F para IL-17RA sugieren que pueden haber diferencias significativas en los detalles de las interacciones de IL-17A y IL-17RA, cuya medida solo estará disponible cuando se determine la estructura cocrystalina de IL-17A/IL-17RA. Esto está implicado por la identificación de la cavidad bolsillo P2 en este estudio, que solo se identifica parcialmente en la región análoga de IL-17F en la estructura cristalina de IL-17F/IL-17RA reportada (Ely y otros, Nat. Immunology, 10:1245-51, 2009).

Se identificaron dos bolsillos profundos, en gran parte hidrófobos sobre la superficie de IL-17A a lo largo con la interfase del dímero (Figura 8A, 5B). El bolsillo P1, que es análogo a un bolsillo descubierto primero en IL-17F (Hymowitz y otros, EMBO J, 20: 5332-41, 2001) está compuesto de residuos Q94, E95, L97 y K114 del monómero A; y L53, Y62, P63, V65, I66, W67, I96, V117 y V119 del monómero B y viceversa. En un lado del dímero, el bolsillo P1 está parcialmente cubierto por el segmento 30-40, mientras que en el otro lado fue, completamente, abierto debido a que se desordenó el segmento. Debido a que este segmento parece ser flexible, el bolsillo P1 sería accesible por otras moléculas. El bolsillo P2 está compuesto, además, de residuos de ambas cadenas: V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110 y L112 del monómero A; y V22, V24 y L112 del monómero B y viceversa.

000058

Aunque los detalles de los bolsillos P2 son ligeramente diferentes debido a la asimetría del dímero IL-17A, como se describió más arriba, la geometría total de los dos bolsillos es muy similar. Los dos conjuntos de residuos que revisten los bolsillos P1 y P2 están muy bien conservados entre IL-17A y IL-17F (Figura 8C). Sin embargo, en la estructura IL-17F, el bolsillo P2 está ocupado por los residuos F10 y F11 (F₁₀F₁₁ motivo) (Figura 8B) (Hymowitz y otros, EMBO J, 20: 5332-41, 2001). El motivo FF está ausente en IL-17A humana, en su lugar los residuos de aminoácidos correspondientes son I4 y P5 (residuos 4 y 5 en la sec. con núm. de ident.: 105) (Figura 8C). Es probable que estos residuos no se unan en el bolsillo P2, así como, el motivo FF debido a que son mucho más pequeños que los residuos de fenilalanina y lo más probable es que no tendrán suficiente afinidad por el bolsillo P2. Por consiguiente, el motivo FF de IL-17F es probablemente un discriminante estructural para interacciones de IL-17A y IL-17F humanas con receptores IL-17RA y IL-17RC. Es probable que ambos de estos bolsillos en gran parte hidrófobos (P1 y P2) sean requeridos para la unión de IL-17A a IL-17RA. La estructura cristalina reciente del complejo IL-17F/IL-17RA muestra que el motivo FF está desplazado por IL-17RA (Ely y otros, Nat. Immunology 10:1245-51, 2009). La penalidad energética de la expulsión del motivo FF de P2 resulta, probablemente, en una afinidad de unión más baja. Esto es consistente con las observaciones que IL-17RA se une a IL-17A con alta afinidad, pero IL-17F con baja afinidad en humanos (Kuestner y otros, J Immunol, 179:5462-73, 2007) y puede explicar potencialmente las diferencias en las potencias de IL-17A y IL-17F. En ratones, el motivo FF está ausente en IL-17A y IL-17F, y se reemplaza por los residuos IP y AL, respectivamente. Los pares de residuos AL e IP son pequeños y probablemente tengan una afinidad baja para el bolsillo P2. Por consiguiente, P2 estaría disponible en un IL-17A y IL-17F de ratón para la unión con IL-17RA. Ambos IL-17A y IL-17F de ratón se unen a IL-17RA de ratón con afinidad similar (Kuestner y otros, J Immunol, 179:5462-73, 2007), consistentes con la sugerencia presente que la disponibilidad del bolsillo P2 para la unión aumenta la afinidad de los ligandos.

Generalmente, las diferencias estructurales observadas entre IL-17A y IL-17F proporciona una base para diseccionar sus interacciones con los receptores respectivos. Adicionalmente, es concebible que los péptidos, peptidomiméticos y moléculas pequeñas puedan ser diseñadas para unirse en uno o los dos bolsillos para bloquear IL-17A y/o IL-17F y evitar que interactúen con sus receptores. Debido a que el motivo FF presente en el fragmento Fab6468 (residuos F92 y F93 en la sec. con núm. de ident.: 79) se une con los residuos del bolsillo P2: L26, R61, L99, R101 y R102, la estructura del fragmento Fab 6468 puede usarse para seleccionar y optimizar

000059

los antagonistas adicionales IL-17A, tales como péptidos de bibliotecas de péptidos diseñadas o aleatorias con el uso de expresión en fago.

Los residuos que recubren los bolsillos P1 y P2 están bien conservados entre IL-17A y IL-17F y el modelamiento molecular sugiere que un heterodímero IL-17A/F adoptaría una estructura total casi idéntica comparada con el homodímero IL-17A solo. Por lo tanto, es probable que los bolsillos P1 y P2 estén presentes en el heterodímero IL-17A/F con topología total similar y constituyan sus sitios de unión. Por lo tanto, los antagonistas de IL-17A que se unen a los residuos de bolsillo P2 pueden unir y antagonizar el heterodímero IL-17A/F.

Ejemplo 6

Especificidad de unión de especies cruzadas

Para evaluar la especificidad de unión de especies del fragmento mAbtr1926, se realiza una ELISA de unión con proteínas de IL-17A diferentes recubiertas en placas de microtitulación. Las proteínas IL-17A de humano, ratón y rata se recubrieron en las placas de microtitulación. Se incubaron diluciones en serie de anticuerpos mAb1926 etiquetados a 37 °C durante 2 horas. Luego de la incubación, se lavaron cuidadosamente las placas de microtitulación y se detectó el anticuerpo mAb1926 etiquetado unido. El anticuerpo mAb 1926 se unió al IL-17A humano más fuertemente que a las proteínas IL-17A de rata o ratón (Figura 9). Esta unión reducida a IL-17A de rata o ratón es consistente con esas proteínas y ambas difieren de IL-17A humana en 7 posiciones del epítipo extendido de fragmento Fab6468 (Tabla 10). Además, existe una inserción de aminoácido en IL-17A de rata y ratón entre los residuos 40 y 41 de IL-17A humana, una posición cerca a parte del epítipo de fragmento Fab 6468.

000060

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de este, en donde el anticuerpo se une específicamente a IL-17A humana que tiene la secuencia mostrada en la sec. con
 5 núm. de ident.: 105 en los residuos de aminoácido 56-68 (sec. con núm. de ident.: 157) y 100-116 (sec. con núm. de ident.: 158); o en los residuos L26, R55, E57, P59, E60, R61, Y62, S64, V65, W67, R101, E102, P103 y F110.
2. Un anticuerpo aislado o fragmento de este, en donde el anticuerpo se une específicamente a la cavidad bolsillo P2 en IL-17A humana, la cavidad bolsillo P2
 10 comprenden residuos de aminoácido V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110 y L112 de la sec. con núm. de ident.: 105.
3. Un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a IL-17A humana que compite por la unión de IL-17A humana con un anticuerpo monoclonal que
 15 comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada CDR 1, 2 y 3 (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) mostradas en las sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 60, respectivamente; y las secuencias de aminoácidos de cadena ligera CDR 1, 2 y 3 (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) mostradas en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente.
4. Un anticuerpo aislado o fragmento que se une específicamente a IL-17A humana;
 20 el anticuerpo o fragmento comprende residuos de aminoácidos de cadena pesada de parátipo de región variable que interactúan con residuos de IL-17A humana que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la sec. con núm. de ident.: 105, que comprende:
 - a. un primer residuo de treonina que interactúa con R55 o E57 de IL-17A humana;
 - b. un residuo de glutamina que interactúa con R55 o E57 de IL-17A humana;
 - c. un residuo de lisina que interactúa con E57 de IL-17A humana;
 - d. un residuo de tirosina que interactúa con P59, E60 o R101 de IL-17A
 30 humana;
 - e. un residuo de fenilalanina que interactúa con E60, R101, E102 o P103 de IL-17A humana;
 - f. un residuo de serina que interactúa con E60 de IL-17A humana; y
 - g. un segundo residuo de treonina que interactúa con E60 de IL-17A
 35 humana.
5. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento comprende residuos de aminoácido parátipo

000061

de región variable de cadena ligera que interactúan con los residuos de la IL-17A humana que tienen la secuencia de aminoácidos que se muestra en la sec. con núm. de ident.: 105, el anticuerpo o fragmento comprende:

- 5 a. un primer residuo de fenilalanina que interactúa con la L26 de la IL-17A humana;
- b. un residuo de ácido aspártico que interactúa con la R55 o W67 de la IL-17A humana;
- c. un primer residuo de tirosina que interactúa con la P59, S64 o R101 de la IL-17A humana;
- 10 d. un segundo residuo de fenilalanina que interactúa con la P59, E60, R61, Y62, R101 o F110 de la IL-17A humana; y
- e. un segundo residuo de tirosina que interactúa con la V65 de la IL-17A humana.
- 15 6. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende el parátipo de región variable de cadena pesada de conformidad con la reivindicación 4 y el parátipo de región variable de cadena ligera de conformidad con la reivindicación 5.
- 20 7. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde el anticuerpo comprende:
 - 25 a. un parátipo de región variable de cadena pesada seleccionado de los residuos Chothia S51, T53, F56, Y58, Q95, L96 y T97; o
 - b. un parátipo de región variable de cadena ligera seleccionado de los residuos Chothia Y32, D50, Y91, F93 y F94; o
 - c. un parátipo de región variable de cadena pesada seleccionado de los residuos Chothia S51, T53, F56, Y58, Q95, L96 y T97 y
 - d. un parátipo de región variable de cadena ligera seleccionado de los residuos Chothia Y32, D50, Y91, F93 y F94.
- 30 8. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana; el anticuerpo o fragmento aislado comprende residuos de aminoácido parátipo de región variable de cadena pesada y residuos de aminoácido parátipo de región variable de cadena ligera que interactúan con los residuos de la IL-17A humana que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la sec. con núm. de ident.: 105,
- 35 que comprende:
 - a. un residuo de tirosina en la región variable de cadena pesada que interactúa con la R101 de la IL-17A humana;

000062

- b. un residuo de fenilalanina en la región variable de cadena pesada que interactúa con la R101 de la IL-17A humana;
 - c. un primer residuo de fenilalanina en la región variable de cadena ligera que interactúa con la Y62 y R101 de la IL-17A humana;
 - 5 d. un segundo residuo de fenilalanina en la región variable de cadena ligera que interactúa con la L26 y F110 de la IL-17A humana; y
 - e. un residuo de tirosina en la región variable de cadena ligera que interactúa con la R101 de la IL-17A humana.
9. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A, el
- 10 anticuerpo o fragmento aislado comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde el anticuerpo comprende:
- a. un parátipo de región variable de cadena pesada seleccionado de los residuos Chothia F56 y Y58; y
 - 15 b. un parátipo de región variable de cadena ligera seleccionado de los residuos Chothia Y91, F93 y F94.
10. Un anticuerpo aislado o fragmento de este que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una región variable de cadena pesada (VH, por sus siglas en inglés) y una región variable de
- 20 cadena ligera (VL, por sus siglas en inglés), en donde el anticuerpo comprende:
- a. las secuencias de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR, por sus siglas en inglés) 1, 2 y 3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3), tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 23, 35 y 52, respectivamente, en donde la HCDR2 de la sec. con
 - 25 núm. de ident.: 35 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (I):

$$\text{Xaa}_1\text{-I-I-P-W-F-G-Xaa}_2\text{-T-Xaa}_3\text{-Y-A-Q-K-F-Q-G,}$$

(I)

en donde

30 Xaa₁ puede ser His, Met, Arg, Ser o Tyr;

Xaa₂ puede ser Trp, Thr o Tyr; y

Xaa₃ puede ser Tyr, Phe, Ser o Asp; o

- b. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2, y HCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 23, 35 y 52, respectivamente,
- 35 en donde el HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 35 se define además tal como se muestra en la Fórmula (I):

000063

$$\text{Xaa}_1\text{-I-I-P-W-F-G-Xaa}_2\text{-T-Xaa}_3\text{-Y-A-Q-K-F-Q-G,}$$
$$(I)$$

en donde

- Xaa_1 puede ser His, Met, Arg, Ser o Tyr;
 Xaa_2 puede ser Trp, Thr o Tyr; y
 Xaa_3 puede ser Tyr, Phe, Ser o Asp; y

las secuencias de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR) 1, 2 y 3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 1, 4 y 7, respectivamente; o

- c. las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 11, respectivamente, en donde la LCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 11 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (II):

$$\text{Xaa}_4\text{-Q-Xaa}_5\text{-Xaa}_6\text{-Xaa}_7\text{-Xaa}_8\text{-Xaa}_9\text{-Xaa}_{10},$$
$$(II)$$

en donde

- Xaa_4 puede ser His o Gln;
 Xaa_5 puede ser Phe o Gly;
 Xaa_6 puede ser Thr, Val o Asn;
 Xaa_7 puede ser Ile, Thr o Tyr;
 Xaa_8 puede ser Pro o Arg;
 Xaa_9 puede ser Ser o Pro; y
 Xaa_{10} puede ser His, Phe o Leu; o

- d. las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2, y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 11, respectivamente, en donde la LCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 11 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (II):

$$\text{Xaa}_4\text{-Q-Xaa}_5\text{-Xaa}_6\text{-Xaa}_7\text{-Xaa}_8\text{-Xaa}_9\text{-Xaa}_{10},$$
$$(II)$$

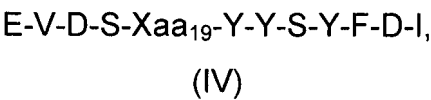
en donde

000064

Xaa₄ puede ser His o Gln;
Xaa₅ puede ser Phe o Gly;
Xaa₆ puede ser Thr, Val o Asn;
Xaa₇ puede ser Ile, Thr o Tyr;
Xaa₈ puede ser Pro o Arg;
Xaa₉ puede ser Ser o Pro; y
Xaa₁₀ puede ser His, Phe o Leu; y

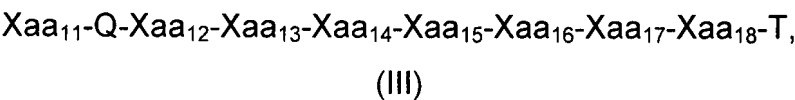
las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 53, respectivamente; o

- e. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 57, respectivamente, en donde la HCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 57 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (IV):



en donde
Xaa₁₉ es Met, Ile, Leu o Thr; o

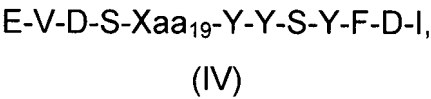
- f. las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 17, respectivamente, en donde la LCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 17 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (III):



en donde
Xaa₁₁ puede ser Gln o Thr;
Xaa₁₂ puede ser Ser o Tyr;
Xaa₁₃ puede ser Asn, Arg, Val o Tyr; Xaa₁₄ puede ser His o Ser;
Xaa₁₅ puede ser Ile, Thr, Leu, Ala o Ser; Xaa₁₆ puede ser Pro, Leu o Ser;

Xaa₁₇ puede ser Pro, Ser, Phe o Leu; y Xaa₁₈ puede ser Ala, Leu o Asp; o

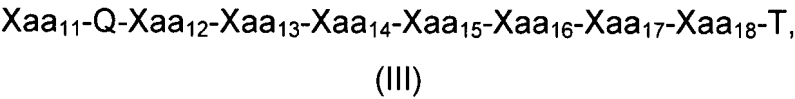
- g. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 57, respectivamente, en donde la HCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 57 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (IV):



en donde

Xaa₁₉ es Met, Ile, Leu o Thr; y

las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 17, respectivamente, en donde la LCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 17 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (III):



en donde

Xaa₁₁ puede ser Gln o Thr;

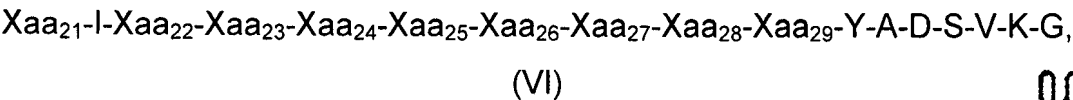
Xaa₁₂ puede ser Ser o Tyr;

Xaa₁₃ puede ser Asn, Arg, Val o Tyr; Xaa₁₄ puede ser His o Ser;

Xaa₁₅ puede ser Ile, Thr, Leu, Ala o Ser; Xaa₁₆ puede ser Pro, Leu o Ser;

Xaa₁₇ puede ser Pro, Ser, Phe o Leu; y Xaa₁₈ puede ser Ala, Leu o Asp; o

- h. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 25, 46 y 61, respectivamente, en donde la HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 46 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (VI):



000066

en donde

Xaa₂₁ puede ser Ala, Gly, Thr o Val;

Xaa₂₂ puede ser Asn o Ser;

Xaa₂₃ puede ser Gly, Met, Lys, Ile, Leu o His;

Xaa₂₄ puede ser Leu, Asp, Ala, His, Thr, Gly o Ser;

Xaa₂₅ puede ser Gly o Ser;

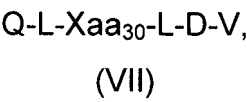
Xaa₂₆ puede ser Thr, Gly, Tyr o Asp;

Xaa₂₇ puede ser His, Trp, Tyr o Phe;

Xaa₂₈ puede ser Lys, Thr o Ile; y

Xaa₂₉ puede ser Tyr, Phe o Asn; y

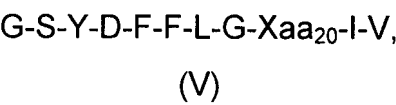
la HCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 61 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (VII):



en donde

Xaa₃₀ puede ser Met, Leu o Thr; o

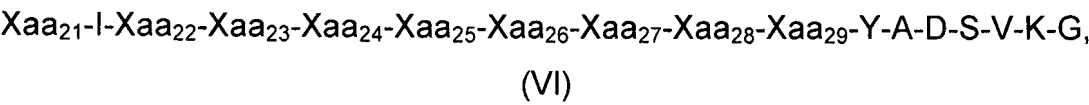
- i. las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 22, respectivamente, en donde la LCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 22 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (V):



en donde

Xaa₂₀ es Met, Leu, Thr o Tyr; o

- j. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 25, 46 y 61, respectivamente, en donde la HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 46 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (VI):

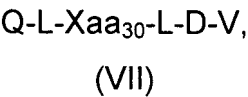


en donde

000067

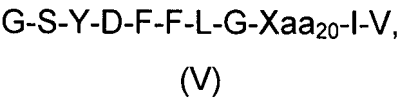
Xaa₂₁ puede ser Ala, Gly, Thr o Val;
Xaa₂₂ puede ser Asn o Ser;
Xaa₂₃ puede ser Gly, Met, Lys, Ile, Leu o His;
Xaa₂₄ puede ser Leu, Asp, Ala, His, Thr, Gly o Ser;
Xaa₂₅ puede ser Gly o Ser;
Xaa₂₆ puede ser Thr, Gly, Tyr o Asp;
Xaa₂₇ puede ser His, Trp, Tyr o Phe;
Xaa₂₈ puede ser Lys, Thr o Ile; y
Xaa₂₉ puede ser Tyr, Phe o Asn; y

la HCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 61 se define además tal como se muestra en la Fórmula (VII):



en donde

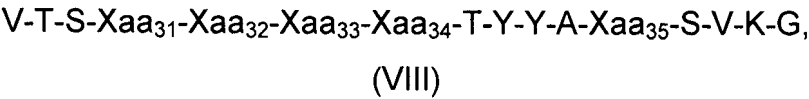
Xaa₃₀ puede ser Met, Leu o Thr; y
las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 22, respectivamente, en donde la LCDR3 de la sec. con núm. de ident.: 22 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (V):



en donde

Xaa₂₀ es Met, Leu, Thr o Tyr; o

k. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 25, 51 y 58, respectivamente, en donde la HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 51 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (VIII):



en donde

Xaa₃₁ puede ser Ala, Lys, Met o His;

Xaa₃₂ puede ser Asn, Met, Thr o Arg;

Xaa₃₃ puede ser Gly o Asp;

Xaa₃₄ puede ser Arg, His o Asn; y

Xaa₃₅ puede ser Asp o Gly; o

- I. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 25, 51 y 58, respectivamente, en donde la HCDR2 de la sec. con núm. de ident.: 51 se define, además, tal como se muestra en la Fórmula (VIII):

V-T-S-Xaa₃₁-Xaa₃₂-Xaa₃₃-Xaa₃₄-T-Y-Y-A-Xaa₃₅-S-V-K-G,
(VIII)

en donde

Xaa₃₁ puede ser Ala, Lys, Met o His;

Xaa₃₂ puede ser Asn, Met, Thr o Arg;

Xaa₃₃ puede ser Gly o Asp;

Xaa₃₄ puede ser Arg, His o Asn; y

Xaa₃₅ puede ser Asp o Gly; y

- las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente.
11. Un anticuerpo aislado o fragmento de este se une, específicamente, a la IL-17A humana que comprende una región VH y una región VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en las
- sec. con núm. de ident.: 23, 26 y 52, respectivamente;
 - sec. con núm. de ident.: 23, 27 y 52, respectivamente;
 - sec. con núm. de ident.: 23, 28 y 52, respectivamente;
 - sec. con núm. de ident.: 23, 29 y 52, respectivamente;
 - sec. con núm. de ident.: 23, 30 y 52, respectivamente;
 - sec. con núm. de ident.: 23, 31 y 52, respectivamente;
 - sec. con núm. de ident.: 23, 32 y 52, respectivamente;
 - sec. con núm. de ident.: 23, 33 y 52, respectivamente; o
 - sec. con núm. de ident.: 23, 34 y 52, respectivamente.
12. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 11, en donde el anticuerpo comprende además las secuencias de aminoácidos HCDR1,

LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 1, 4 y 7, respectivamente.

- 5 13. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 1, 4 y 7, respectivamente.

- 10 14. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestra en:

- 15 a. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 8, respectivamente;
b. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 9, respectivamente; o
c. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 10, respectivamente.

- 20 15. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 14, en donde el anticuerpo comprende, además, las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 53, respectivamente.

- 25 16. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en:

- a. sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 53, respectivamente;
b. sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 54, respectivamente;
c. sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 55, respectivamente; o
d. sec. con núm. de ident.: 24, 36 y 56, respectivamente.

- 30 17. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 16, en donde el anticuerpo comprende, además, secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestra en:

- 35 a. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 12, respectivamente;
b. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 13, respectivamente;
c. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 14, respectivamente;
d. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 15, respectivamente; o
e. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 16, respectivamente.

000070

18. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestra en:

- 5 a. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 12, respectivamente;
 b. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 13, respectivamente;
 c. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 14, respectivamente;
 d. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 15, respectivamente;
 e. sec. con núm. de ident.: 2, 5 y 16, respectivamente.

10

19. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en:

- 15 a. sec. con núm. de ident.: 25, 37 y 58, respectivamente;
 b. sec. con núm. de ident.: 25, 38 y 58, respectivamente;
 c. sec. con núm. de ident.: 25, 39 y 58, respectivamente;
 d. sec. con núm. de ident.: 25, 40 y 58, respectivamente;
 e. sec. con núm. de ident.: 25, 41 y 58, respectivamente;
 20 f. sec. con núm. de ident.: 25, 42 y 58, respectivamente;
 g. sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 58, respectivamente;
 h. sec. con núm. de ident.: 25, 41 y 59, respectivamente;
 i. sec. con núm. de ident.: 25, 41 y 60, respectivamente;
 j. sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 60, respectivamente;
 25 k. sec. con núm. de ident.: 25, 44 y 58, respectivamente; o
 l. sec. con núm. de ident.: 25, 45 y 58, respectivamente.

20. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 19, en donde el anticuerpo comprende, además, secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestra en:

- 30 a. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente;
 b. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 19, respectivamente;
 c. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 20, respectivamente; y
 d. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 21, respectivamente.

21. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestra en:

35

000071

- a. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente;
- b. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 19, respectivamente;
- c. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 20, respectivamente; o
- d. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 21, respectivamente.

5

22. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en:

10

- a. sec. con núm. de ident.: 25, 47 y 58, respectivamente;
- b. sec. con núm. de ident.: 25, 48 y 58, respectivamente;
- c. sec. con núm. de ident.: 25, 49 y 58, respectivamente; o
- d. sec. con núm. de ident.: 25, 50 y 58, respectivamente.

15

23. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 22, en donde el anticuerpo comprende, además, las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestran en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente.

20

24. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende:

25

- a. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 60, respectivamente; o
- b. las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2, y LCDR3, tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente; o
- c. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 60, respectivamente y las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2, y LCDR3, tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente; o
- d. la VH de la sec. con núm. de ident.: 86; o
- e. la VL de la sec. con núm. de ident.: 79; o
- f. la VH de la sec. con núm. de ident.: 86 y la VL de la sec. con núm. de ident.: 79.

30

35

25. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende el VH con una secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núm. de ident.: 67, 68, 69, 81, 82, 83, 84, 85 u 86.

000072

26. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 25, en donde el anticuerpo comprende, además, el VL con una secuencia de aminoácidos que se muestra en la sec. con núm. de ident.: 76, 77, 78, 79 u 80.
- 5 27. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende el VH con una secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núm. de ident.: 76, 77, 78, 79 u 80.
- 10 28. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende el VH que es al menos 90 % idéntico al VH con una secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núm. de ident.: 67, 68, 69, 81, 82, 83, 84, 85 u 86.
- 15 29. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende el VL que es al menos 90 % idéntico a la región variable que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núm. de ident.: 76, 77, 78, 79 u 80.
- 20 30. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una cadena pesada de anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núm. de ident.: 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100.
- 25 31. Un anticuerpo o fragmento aislado que se une, específicamente, a la IL-17A, el anticuerpo o fragmento aislado comprende una cadena ligera de anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la sec. con núm. de ident.: 87, 88, 89, 90 o 91.
- 30 32. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 3 o 7, en donde el anticuerpo es completamente humano.
33. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 3 o 7, en donde el anticuerpo está conjugado con polietilenglicol.
- 30 34. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 3 o 7, el anticuerpo o fragmento aislado tiene un isotipo IgG1 o IgG4.
- 35 35. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 3 o 7, en donde el dominio Fc comprende las mutaciones S229P, P235A o L236A en el dominio Fc.
36. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 3 o 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

000073

37. Una cadena pesada de anticuerpo aislado que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núm. de ident.: 67, 68, 69, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100.
38. Una cadena ligera de anticuerpo aislado que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las sec. con núm. de ident.: 76, 77, 78, 79, 80, 87, 88, 89, 90 o 91.
39. Un polinucleótido aislado que codifica una cadena pesada de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la sec. con núm. de ident.: 67, 68, 69, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100.
40. Un polinucleótido aislado que codifica una cadena ligera de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la sec. con núm. de ident.: 76, 77, 78, 79, 80, 87, 88, 89, 90 o 91.
41. Un vector que comprende al menos un polinucleótido, de conformidad con la reivindicación 39 o 40.
42. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 40.
43. Un método para inhibir la interacción de la IL-17A humana con la IL-17RA, el método comprende:
 - a. suministrar IL-17A humana e IL-17RA; y
 - b. poner en contacto la IL-17A humana con un antagonista que una la IL-17A humana en al menos un residuo de aminoácido, el residuo de aminoácido se selecciona del grupo que consiste en V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110 y L112.
44. Un método para inhibir la actividad biológica de la IL-17A, el método comprende:
 - a. suministrar IL17-A humana e IL-17RA humana; y
 - b. poner en contacto la IL-17A humana con un antagonista que una la IL-17A humana en al menos un residuo de aminoácido, el residuo de aminoácido se selecciona del grupo que consiste en V22, V24, L26, I28, Y62, L99, R101, F110 y L112.
45. Un método de conformidad con la reivindicación 43 o 44, en donde el antagonista es un anticuerpo, un péptido, o una molécula pequeña.
46. Un método para tratar un estado inflamatorio, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo aislado, de conformidad con la reivindicación 3 o 7, a un paciente que lo necesita, durante el tiempo suficiente para tratar el estado inflamatorio.
47. El método de conformidad con la reivindicación 46, en donde el estado inflamatorio afecta el tracto respiratorio, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el intestino

000074

delgado, el intestino grueso, el colon, el recto, las articulaciones, los huesos y los tejidos sinoviales, el cartílago, el epitelio, el endotelio, el tejido hepático o la piel.

48. El método de conformidad con la reivindicación 46, en donde el estado inflamatorio es un estado inflamatorio pulmonar, asma, enfermedad crónica obstructiva pulmonar (COPD, por sus siglas en inglés), una enfermedad inflamatoria del intestino, una enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide, soriasis o la esclerosis sistémica.

000075

Figura 1.

Figura 1A.

Familia 2 HCDR2

MOR#	mAb#	Consenso HCDR2 de la familia 2																SEC. CON NÚM. DE IDENT.	
7702		H	I	I	P	W	F	G	W	T	Y	Y	A	Q	K	F	Q	G	
7701		M							T		F								
7708	624	R									S								
8297		R							T		S								
8298		R							Y		S								
7785	3077	S									N								
8104	7024	S							T		N								
8105		S							Y		N								
7786		Y									N								
Consenso		HMRSY							WTY		YFSD								
Fórmula I		Xaa ₁	I	I	P	W	F	G	Xaa ₂	T	Xaa ₃	Y	A	Q	K	F	Q	G	35

Xaa₁ puede ser His, Met, Arg, Ser o Tyr;
Xaa₂ puede ser Trp, Thr o Tyr; y
Xaa₃ puede ser Tyr, Phe, Ser o Asp.

000076

Figura 1.

Figura 1B.

Familia 6a LCDR3

MOR#	mAb#	Consenso LCDR3 de la familia 6a								SEC. CON NÚM. DE IDENT.
Clon 10		H	Q	F	T	I	P	S	H	
Clon 11		Q			V	T			F	
Clon 12		Q		G	N	Y	R	P	L	
Consenso		HQ		FG	TVN	ITY	PR	SP	HFL	
Fórmula II		Xaa ₄	Q	Xaa ₅	Xaa ₆	Xaa ₇	Xaa ₈	Xaa ₉	Xaa ₁₀	11

X_{aa4} puede ser His o Gln;
X_{aa5} puede ser Phe o Gly;
X_{aa6} puede ser Thr, Val o Asn;
X_{aa7} puede ser Ile, Thr o Tyr;
X_{aa8} puede ser Pro o Arg;
X_{aa9} puede ser Ser o Pro; y
X_{aa10} puede ser His, Phe o Leu.

000077

Figura 1.

Figura 1C.

Familia 6b LCDR3												
MOR#	mAb#	Consenso LCDR3 de la familia 6B										SEC. CON NÚM. DE IDENT.
Clon 13		Q	Q	S	N	H	I	P	P	A	T	
7706	4538			Y	R	S	T	L	S	L		
8299	3584			Y	R	S	T	L	S	L		
8300				Y	R	S	T	L	S	L		
8301				Y	R	S	T	L	S	L		
Clon 15				Y	V	S	L	S	F	D		
Clon 16				Y	Y	S	A		L	L		
7775	732	T		Y	Y	S	S		S	L		
8101		T		Y	Y	S	S		S	L		
8102		T		Y	Y	S	S		S	L		
8103	4168	T		Y	Y	S	S		S	L		
Consenso		QT	Q	SY	NRVY	HS	ITLAS	PLS	PSFL	ALD	T	
Fórmula III		Xaa11	Q	Xaa12	Xaa13	Xaa14	Xaa15	Xaa16	Xaa17	Xaa18	T	17

X_{aa11} puede ser Gln o Thr;
X_{aa12} puede ser Ser o Tyr;
X_{aa13} puede ser Asn, Arg, Val o Tyr;
X_{aa14} puede ser His o Ser;
X_{aa15} puede ser Ile, Thr, Leu, Ala o Ser;
X_{aa16} puede ser Pro, Leu o Ser;
X_{aa17} puede ser Pro, Ser, Phe o Leu; y
X_{aa18} puede ser Ala, Leu o Asp.

000078

Figura 1.

Figura 1D.

Familia 6b HCDR3

MOR#	mAb#	Consenso HCDR3 de la familia 6b												SEC. CON NÚM. DE IDENT.
Clon13		E	V	D	S	M	Y	Y	S	Y	F	D	I	
7706	4538													
8299	3584													
8300						I								
8301						L								
Clon 15						T								
Clon 16														
7775	732													
8101						I								
8102						L								
8103	4168					T								
Consenso		E	V	D	S	MILT	Y	Y	S	Y	F	D	I	
Fórmula IV		E	V	D	S	Xaa19	Y	Y	S	Y	F	D	I	57

X_{aa19} es Met, Ile, Leu o Thr.

000079

Figura 1.

Figura 1E.

Familia 19a LCDR3														
Clon	MOR#	mAb#	Secuencia de consenso LCDR3 de la familia 19a											SEC. CON NÚM. DE IDENT.
179	Clon 179		G	S	Y	D	F	F	L	G	M	I	V	
180	Clon 180													
181	7709													
182	Clon 182													
183	7700	1926												
	8095													
	8096													
	8097													
	8098													
	8141										L			
	8142										T			
	8143										Y			
	8160	7146									L			
	8161										T			
	8162										Y			
ut	8302	6785												
T	8303										T			
L		5548									L			
184	7768													
185	Clon 185													
Consenso			G	S	Y	D	F	F	L	G	MLTY	I	V	
Fórmula V			G	S	Y	D	F	F	L	G	Xaa20	I	V	22

X_{aa20} es Met,Leu, Thr o Tyr.

Figura 1.

Figura 1F.

Familia 19a HCDR2

MOR#	mAb#	Secuencia consenso HCDR2 de la familia 19a														SEC. CON NÚM. DE IDENT.		
Clon 179		A	I	N	G	L	G	T	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
Clon 180				S	M	D		G	W	T								
7709		G			K	A		Y	Y	T								
Clon 182		G		S		H		G	Y		F							
7700	1926	T		S	M	T	S	G	F	T								
8095		T		S	I	T	S	G	F	T								
8096		T		S	L	T	S	G	F	T								
8097		T		S	M	T	S	G	F	T								
8098		T		S	M	T	S	G	F	T								
8141		T		S	M	T	S	G	F	T								
8142		T		S	M	T	S	G	F	T								
8143		T		S	M	T	S	G	F	T								
8160	7146	T		S	M	T	S	G	F	T								
8161		T		S	M	T	S	G	F	T								
8162		T		S	M	T	S	G	F	T								
8302	6785	T		S	L	T	S	G	F	T								
8303		T		S	L	T	S	G	F	T								
	5548	T		S	L	T	S	G	F	T								
7768		V			K	G		D	F									
Clon 185		V		S	H	S		G	W	I	N							
Consenso		AGTV	I	NS	GMKILH	LDAHTGS	GS	TGYD	HWYF	KTI	YFN	Y	A	D	S	V	K	G
Fórmula VI		Xaa21	I	Xaa22	Xaa23	Xaa24	Xaa25	Xaa26	Xaa27	Xaa28	Xaa29	Y	A	D	S	V	K	G

X_{aa21} puede ser Ala, Gly, Thr o Val;

X_{aa22} puede ser Asn o Ser;

X_{aa23} puede ser Gly, Met, Lys, Ile, Leu o His;

X_{aa24} puede ser Leu, Asp, Ala, His, Thr, Gly o Ser;

X_{aa25} puede ser Gly o Ser;

X_{aa26} puede ser Thr, Gly, Tyr o Asp;

X_{aa27} puede ser His, Trp, Tyr o Phe;

X_{aa28} puede ser Lys, Thr o Ile; y

X_{aa29} puede ser Tyr, Phe o Asn.

Figura 1.

Figura 1G.

Familia 19a HCDR3

MOR #	mAb #	Secuencia consenso HCDR3 de la familia 19a						SEC. CON NÚM. DE IDENT.
Clon 179		Q	L	M	L	D	V	
Clon 180								
7709								
Clon 182								
7700	1926							
8095								
8096								
8097				L				
8098				T				
8141								
8142								
8143								
8160	7146			T				
8161				T				
8162				T				
8302	6785			T				
8303				T				
	5548			T				
7768								
Clon 185								
Consenso		Q	L	MLT	L	D	V	
Fórmula VII		Q	L	Xaa30	L	D	V	61

X_{aa30} puede ser Met, Leu o Thr.

Figura 1.

Figura 1H.

Familia 19b HCDR2

MOR#	mAb#	Secuencia consenso HCDR2 de la familia 19b														Sec. con núm. de ident.		
Clon 186		V	T	S	A	N	G	R	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	
Clon 187					K	M		H										
Clon 188					M	T		N										
Clon 189					H	R	D	N					G					
Consenso		V	T	S	AKMH	NMTR	GD	RHN	T	Y	Y	A	DG	S	V	K	G	
Fórmula VIII		V	T	S	Xaa31	Xaa32	Xaa3	Xaa34	T	Y	Y	A	Xaa35	S	V	K	G	51

X_{aa31} puede ser Ala, Lys, Met o His;
X_{aa32} puede ser Asn, Met, Thr o Arg;
X_{aa33} puede ser Gly o Asp;
X_{aa34} puede ser Arg, His o Asn; y
X_{aa35} puede ser Asp or Gly.

Figura 2.

Figura 2A.

6785	1	*	*	60
	QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCSGDNLGDKYANWYQQKPGQAPVLVIYDDIDRPSGIPER			
IGLV3-1	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPER			
IGLV3-9	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPER			
IGLV3-10	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPER			
IGLV3-12	SYELTQPHSVSVATAQMARITCGGNNIGSKAVHWYQQKPGQDPVLVIYSDSNRPSGIPER			
IGLV3-16	SYELTQPPSVSVSLGQMARITCSGEALPKKYAYWYQQKPGQFPVLVIYKDSERPSPGIPER			
IGLV3-19	SSELTQDDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR			
IGLV3-21	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPER			
IGLV3-22	SYELTQLPSVSVSPGQTARITCSGDVLGENYADWYQQKPGQAPVLVIYEDSERYPGIPER			
IGLV3-25	SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSERPSPGIPER			
IGLV3-27	SYELTQPSSSVSVSPGQTARITCSGDVLAKKYARWFQQKPGQAPVLVIYKDSERPSPGIPER			
IGLV3-32	SSGPTQVPAVSVALGQMARITCQGDSEMGSEYHWYQQKPGQAPVLVIYDSSDRPSRIPER			
6785	61	* **	108	
	FSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGSYDFFLGMIVFGGGTKLTVL			
IGLV3-1	FSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTA			
IGLV3-9	FSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSSTA			
IGLV3-10	FSGSSSGTMATLTISGAQVEADYYCYSTDSSGNH			
IGLV3-12	FSGSNPGNTTTLTISRIEAGDEADYYCQVWDSSSDH			
IGLV3-16	FSGSSSGTIVTLTISGVQAEDEADYYCLSAOSSGTY			
IGLV3-19	FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNH			
IGLV3-21	FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDH			
IGLV3-22	FSGTSGNTTTLTISRVLTEADYYCLSGDEDN			
IGLV3-25	FSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSAOSSGTY			
IGLV3-27	FSGSSSGTTVTLTISGAQVEADYYCYSAADNN			
IGLV3-32	FSGSKSGNTTTLTITGAQAEDEADYYQLIDNHA			
IGLJ1	YVFGTGTKVTVL			
IGLJ2	VVFGGGTKLTVL			
IGLJ3	VVFGGGTKLTVL			
IGLJ4	FVFGGGTQLIIL			
IGLJ5	WVFGEGTELTVL			
IGLJ6	NVFGSGTKVTVL			
IGLJ7	AVFGGGTQLTVL			

Figura 2.

Figura 2B.

	1	* * * *	70
6785	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISLTSGFTYYADSVKGRFTI		
IGHV3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI		
IGHV3-9	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTI		
IGHV3-11	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI		
IGHV3-16	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSNDMNWARKAPGKGLEWVSGVSWNGSRTHYVDSVKRRFTI		
IGHV3-19	TVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFNSNDMNWVRQAPGKGLEWVSGVSWNGSRTHYADSVKGRFTI		
IGHV3-20	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTI		
IGHV3-21	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTI		
IGHV3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTI		
IGHV3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI		
IGHV3-30-3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI		
IGHV3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNKYYADSVKGRFTI		
IGHV3-35	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSNDMNWVHQAPGKGLEWVSGVSWNGSRTHYADSVKGRFTI		
IGHV3-43	EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYTMHWVRQAPGKGLEWVSLISWDGGSTYYADSVKGRFTI		
IGHV3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTI		
IGHV3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEYYVSAISSNGGSTYYANSVKGRFTI		
IGHV3-74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQAPGKGLVWVSRINSDGSSTSYADSVKGRFTI		
	71	***	115
6785	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLTLDVWGQGTLLVTVSS		
IGHV3-7	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHV3-9	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKD		
IGHV3-11	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHV3-16	SRDNSRNSLYLQKNRRRAEDMAVYYCVR		
IGHV3-19	SRDNSRNTLYLQTNLSLRAEDTAVYYCVR		
IGHV3-20	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR		
IGHV3-21	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHV3-23	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK		
IGHV3-30	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHV3-30-3	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHV3-33	SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHV3-35	SRDNSRNTLYLQTNLSLRAEDTAVYYCVR		
IGHV3-35	SRDNSRNTLYLQTNLSLRAEDTAVYYCVR		
IGHV3-43	SRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKD		
IGHV3-48	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHV3-64	SRDNSKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCAR		
IGHV3-74	SRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
IGHJ1	...AEYFQHWGOGTLLTVSS		
IGHJ2	...YWFDLWGRGTLTVSS		
IGHJ3	AFDVWGOGTMVTVSS		
IGHJ4	YFDYWGOGTLLTVSS		
IGHJ5	NWFDSWGOGTLLTVSS		
IGHJ6	YYYYYGMDVWGOGTTTVSS		

Figura 3.

Figura 3A.

MORmAb 8141	MORmAb 8142	MORmAb 8143	mAb 6785	Numeración			Kabat	Chothia
VL	VL	VL	VL	Secuencial	Kabat	Chothia	CDR	HV
Q	Q	Q	Q	1	1	1		
S	S	S	S	2	2	2		
V	V	V	V	3	3	3		
L	L	L	L	4	4	4		
T	T	T	T	5	5	5		
Q	Q	Q	Q	6	6	6		
P	P	P	P	7	7	7		
P	P	P	P	8	8	8		
S	S	S	S	9	9	9		
V	V	V	V	10	11	11		
S	S	S	S	11	12	12		
V	V	V	V	12	13	13		
A	A	A	A	13	14	14		
P	P	P	P	14	15	15		
G	G	G	G	15	16	16		
Q	Q	Q	Q	16	17	17		
T	T	T	T	17	18	18		
A	A	A	A	18	19	19		
R	R	R	R	19	20	20		
I	I	I	I	20	21	21		
S	S	S	S	21	22	22		
C	C	C	C	22	23	23		
S	S	S	S	23	24	24		
G	G	G	G	24	25	25		
D	D	D	D	25	26	26		
N	N	N	N	26	27	27		
L	L	L	L	27	28	28		
G	G	G	G	28	29	29		
D	D	D	D	29	30	30		
K	K	K	K	30	31	31		
Y	Y	Y	Y	31	32	32		
A	A	A	A	32	33	33		
N	N	N	N	33	34	34		
W	W	W	W	34	35	35		
Y	Y	Y	Y	35	36	36		
Q	Q	Q	Q	36	37	37		
Q	Q	Q	Q	37	38	38		
K	K	K	K	38	39	39		
P	P	P	P	39	40	40		
G	G	G	G	40	41	41		
Q	Q	Q	Q	41	42	42		
A	A	A	A	42	43	43		
P	P	P	P	43	44	44		
V	V	V	V	44	45	45		
L	L	L	L	45	46	46		
V	V	V	V	46	47	47		
I	I	I	I	47	48	48		
Y	Y	Y	Y	48	49	49		
D	D	D	D	49	50	50		
D	D	D	D	50	51	51		
I	I	I	I	51	52	52		
D	D	D	D	52	53	53		
R	R	R	R	53	54	54		
P	P	P	P	54	55	55		
S	S	S	S	55	56	56		
G	G	G	G	56	57	57		

000086

I	I	I	I	57	58	58		
P	P	P	P	58	59	59		
E	E	E	E	59	60	60		
R	R	R	R	60	61	61		
F	F	F	F	61	62	62		
S	S	S	S	62	63	63		
G	G	G	G	63	64	64		
S	S	S	S	64	65	65		
N	N	N	N	65	66	66		
S	S	S	S	66	67	67		
G	G	G	G	67	68	68		
N	N	N	N	68	69	69		
T	T	T	T	69	70	70		
A	A	A	A	70	71	71		
T	T	T	T	71	72	72		
L	L	L	L	72	73	73		
T	T	T	T	73	74	74		
I	I	I	I	74	75	75		
S	S	S	S	75	76	76		
G	G	G	G	76	77	77		
T	T	T	T	77	78	78		
Q	Q	Q	Q	78	79	79		
A	A	A	A	79	80	80		
E	E	E	E	80	81	81		
D	D	D	D	81	82	82		
E	E	E	E	82	83	83		
A	A	A	A	83	84	84		
D	D	D	D	84	85	85		
Y	Y	Y	Y	85	86	86		
Y	Y	Y	Y	86	87	87		
C	C	C	C	87	88	88		
G	G	G	G	88	89	89		
S	S	S	S	89	90	90		
Y	Y	Y	Y	90	91	91		
D	D	D	D	91	92	92		
F	F	F	F	92	93	93		
F	F	F	F	93	94	94		
L	L	L	L	94	95	95		
G	G	G	G	95	a	a		
L	T	Y	M	96	b	b		
I	I	I	I	97	96	96		
V	V	V	V	98	97	97		
F	F	F	F	99	98	98		
G	G	G	G	100	99	99		
G	G	G	G	101	100	100		
G	G	G	G	102	101	101		
T	T	T	T	103	102	102		
K	K	K	K	104	103	103		
L	L	L	L	105	104	104		
T	T	T	T	106	105	105		
V	V	V	V	107	106	106		
L	L	L	L	108	a	a		

Figura 3.

Figura 3B.

MORmAb 7709	MORmAB 7700	MORmAb 8096	mAb 6785	Numeración			Kabat	Chothia
VH	VH	VH	VH	Secuencial	Kabat	Chothia	CDR	HV
Q	Q	Q	Q	1	1	1		
V	V	V	V	2	2	2		
Q	Q	Q	Q	3	3	3		
L	L	L	L	4	4	4		
L	L	L	L	5	5	5		
E	E	E	E	6	6	6		
S	S	S	S	7	7	7		
G	G	G	G	8	8	8		
G	G	G	G	9	9	9		
G	G	G	G	10	10	10		
L	L	L	L	11	11	11		
V	V	V	V	12	12	12		
Q	Q	Q	Q	13	13	13		
P	P	P	P	14	14	14		
G	G	G	G	15	15	15		
G	G	G	G	16	16	16		
S	S	S	S	17	17	17		
L	L	L	L	18	18	18		
R	R	R	R	19	19	19		
L	L	L	L	20	20	20		
S	S	S	S	21	21	21		
C	C	C	C	22	22	22		
A	A	A	A	23	23	23		
A	A	A	A	24	24	24		
S	S	S	S	25	25	25		
G	G	G	G	26	26	26		
F	F	F	F	27	27	27		
T	T	T	T	28	28	28		
F	F	F	F	29	29	29		
S	S	S	S	30	30	30		
S	S	S	S	31	31	31		
Y	Y	Y	Y	32	32	32		
A	A	A	A	33	33	33		
M	M	M	M	34	34	34		
S	S	S	S	35	35	35		
W	W	W	W	36	36	a		
V	V	V	V	37	37	36		
R	R	R	R	38	38	37		
Q	Q	Q	Q	39	39	38		
A	A	A	A	40	40	39		
P	P	P	P	41	41	40		
G	G	G	G	42	42	41		
K	K	K	K	43	43	42		
G	G	G	G	44	44	43		
L	L	L	L	45	45	44		
E	E	E	E	46	46	45		
W	W	W	W	47	47	46		
V	V	V	V	48	48	47		
S	S	S	S	49	49	48		
G	T	T	T	50	50	49		
I	I	I	I	51	51	50		
N	S	S	S	52	52	51		
K	M	L	L	53	a	52		
A	T	T	T	54	53	53		
G	S	S	S	55	54	54		
Y	G	G	G	56	55	55		
Y	F	F	F	57	56	56		
T	T	T	T	58	57	57		

Y	Y	Y	Y	59	58	58		
Y	Y	Y	Y	60	59	59		
A	A	A	A	61	60	60		
D	D	D	D	62	61	61		
S	S	S	S	63	62	62		
V	V	V	V	64	63	63		
K	K	K	K	65	64	64		
G	G	G	G	66	65	65		
R	R	R	R	67	66	66		
F	F	F	F	68	67	67		
T	T	T	T	69	68	68		
I	I	I	I	70	69	69		
S	S	S	S	71	70	70		
R	R	R	R	72	71	71		
D	D	D	D	73	72	72		
N	N	N	N	74	73	73		
S	S	S	S	75	74	74		
K	K	K	K	76	75	75		
N	N	N	N	77	76	76		
T	T	T	T	78	77	77		
L	L	L	L	79	78	78		
Y	Y	Y	Y	80	79	79		
L	L	L	L	81	80	80		
Q	Q	Q	Q	82	81	81		
M	M	M	M	83	82	82		
N	N	N	N	84	a	a		
S	S	S	S	85	b	b		
L	L	L	L	86	c	c		
R	R	R	R	87	83	83		
A	A	A	A	88	84	84		
E	E	E	E	89	85	85		
D	D	D	D	90	86	86		
T	T	T	T	91	87	87		
A	A	A	A	92	88	88		
V	V	V	V	93	89	89		
Y	Y	Y	Y	94	90	90		
Y	Y	Y	Y	95	91	91		
C	C	C	C	96	92	92		
A	A	A	A	97	93	93		
R	R	R	R	98	94	94		
Q	Q	Q	Q	99	95	95		
L	L	L	L	100	96	96		
M	M	M	T	101	97	97		
L	L	L	L	102	98	98		
D	D	D	D	103	101	101		
V	V	V	V	104	102	102		
W	W	W	W	105	103	103		
G	G	G	G	106	104	104		
Q	Q	Q	Q	107	105	105		
G	G	G	G	108	106	106		
T	T	T	T	109	107	107		
L	L	L	L	110	108	108		
V	V	V	V	111	109	109		
T	T	T	T	112	110	110		
V	V	V	V	113	111	111		
S	S	S	S	114	112	112		
S	S	S	S	115	113	113		

Figura 4.

Figura 4A.

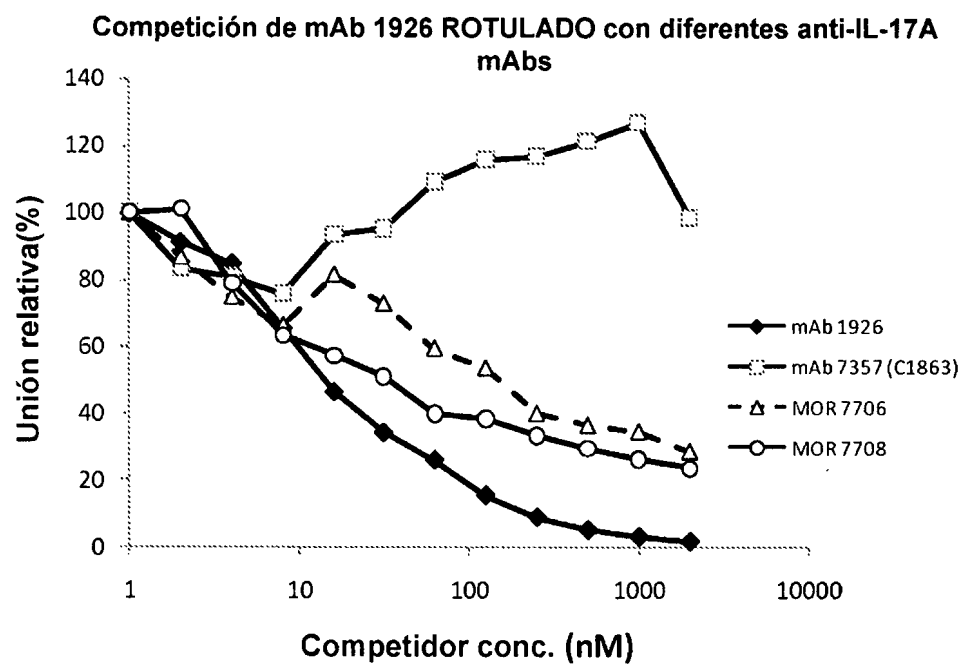
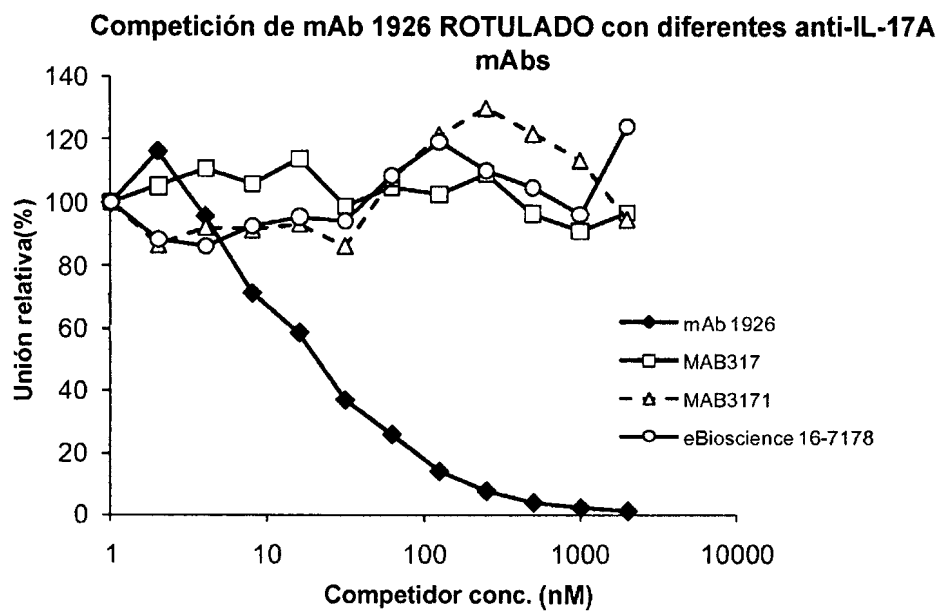


Figura 4B.



000090

Figura 4.

Figura 4C.

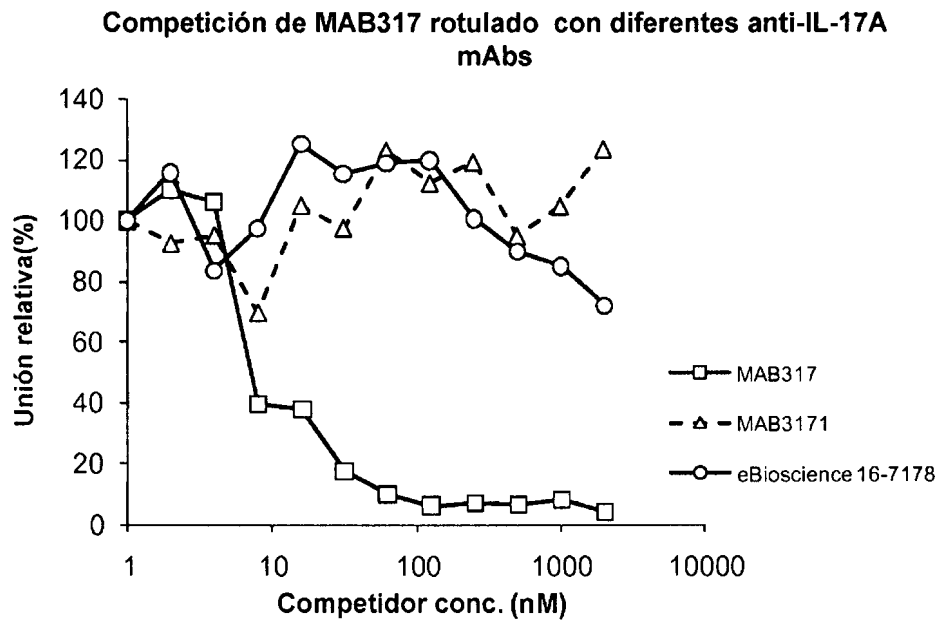
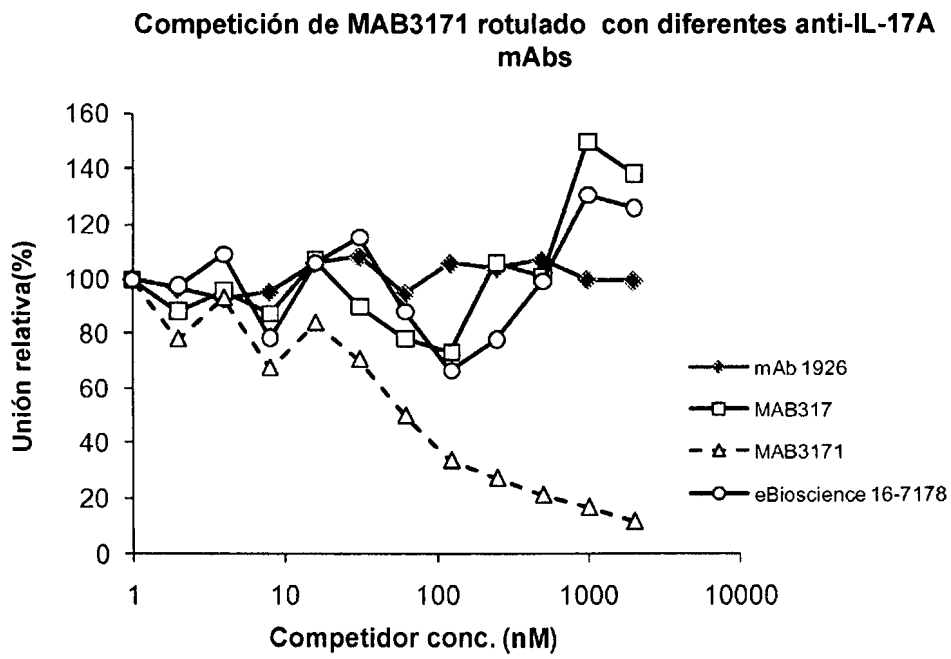


Figura 4D.



000091

Figura 4.

Figura 4E.

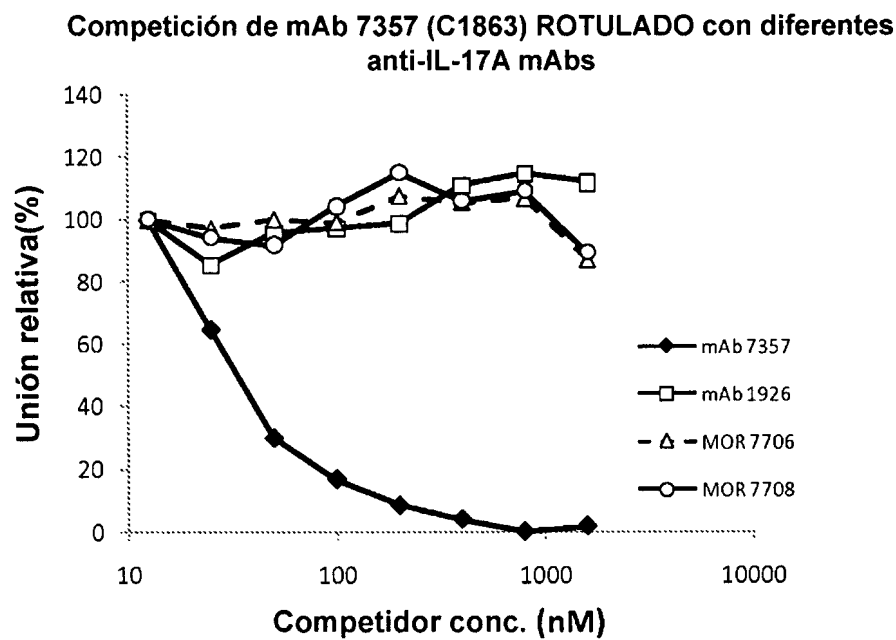
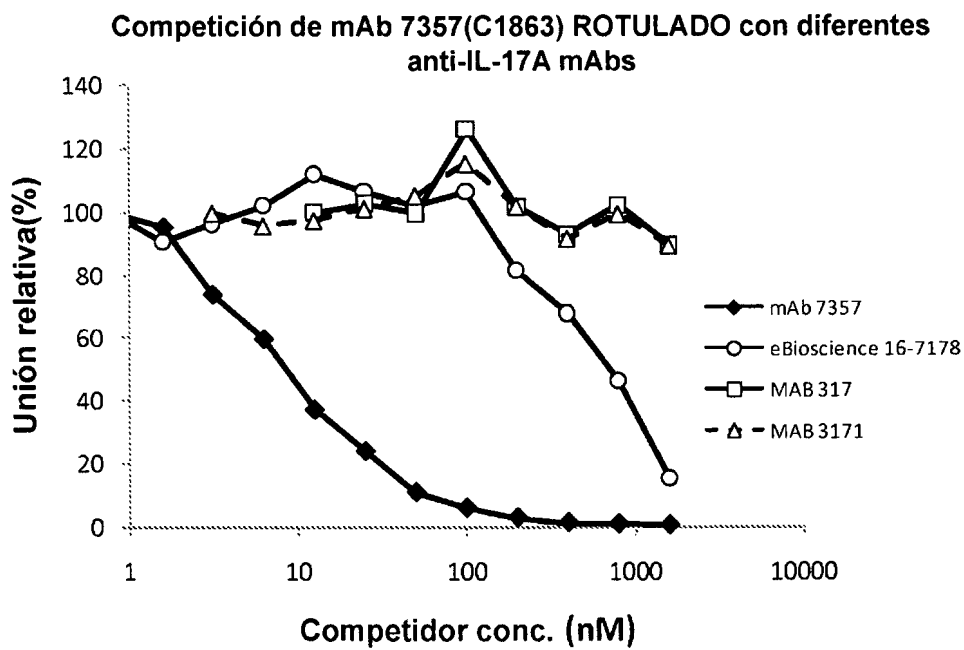
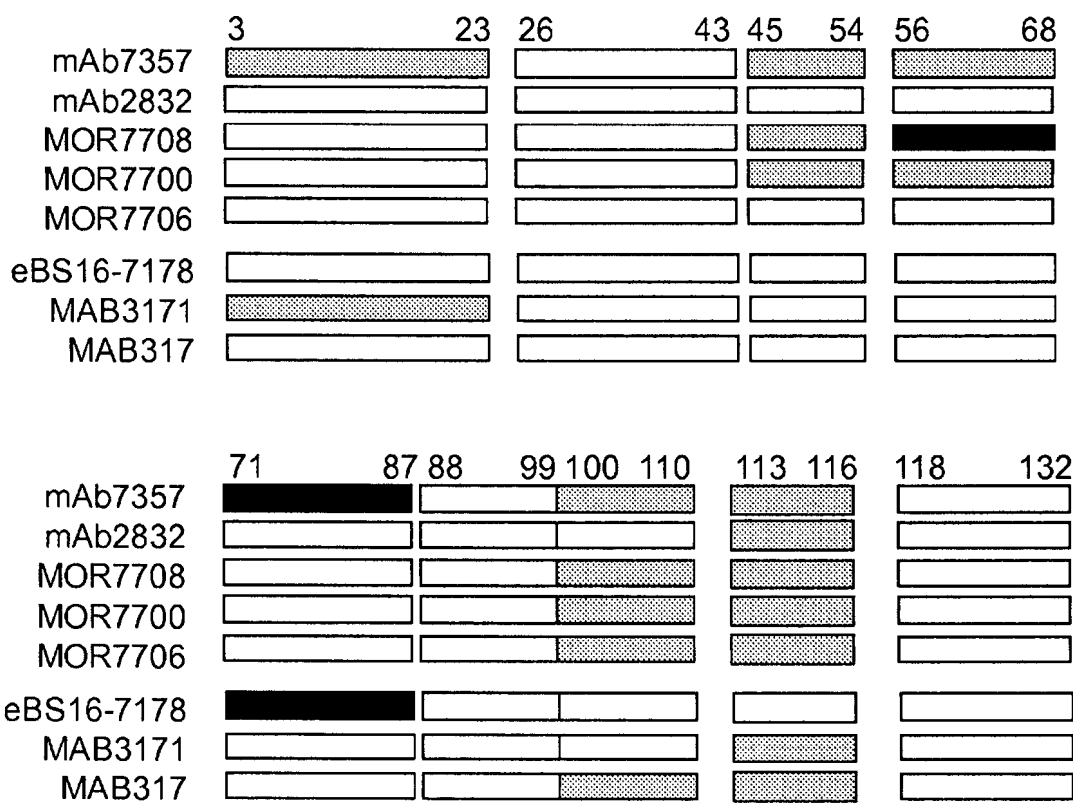


Figura 4F.



000092

Figura 5.



Intercambio fuerte H/D-protegido por anticuerpo

Intercambio débil H/D-protegido por anticuerpo

No protegido

Figura 6.

Figura 6A.

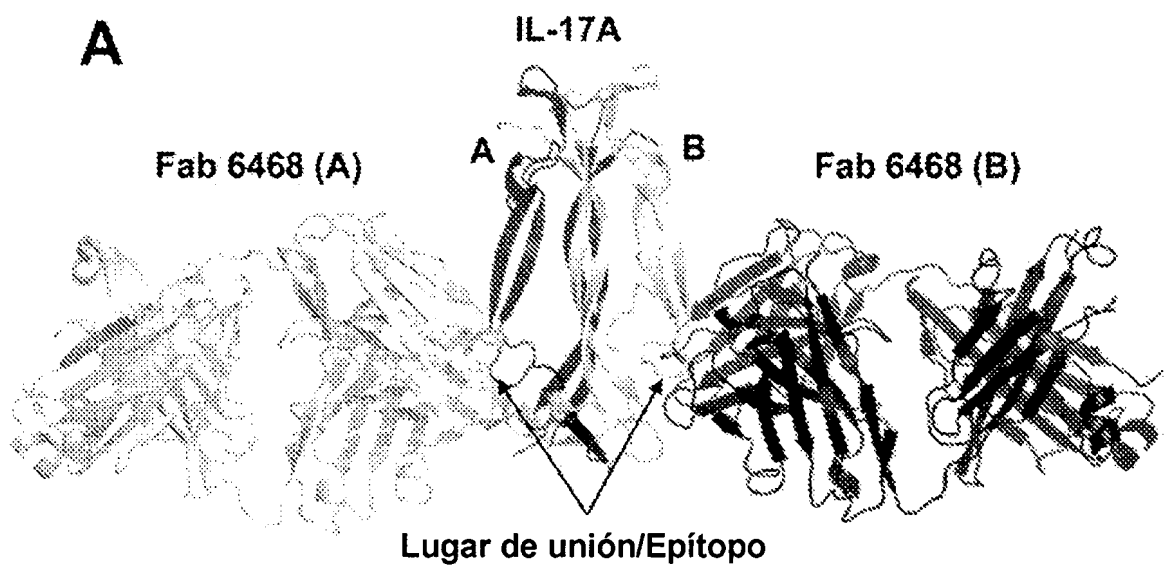


Figura 6B.

Figura 6C.

Figura 6D.

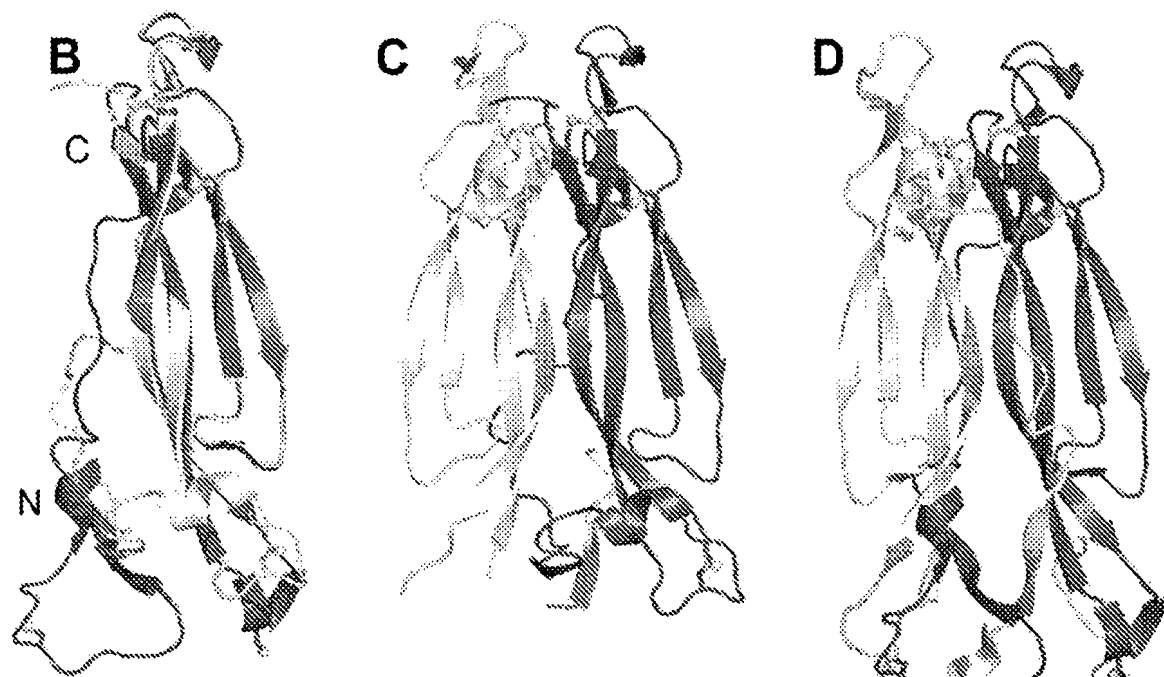
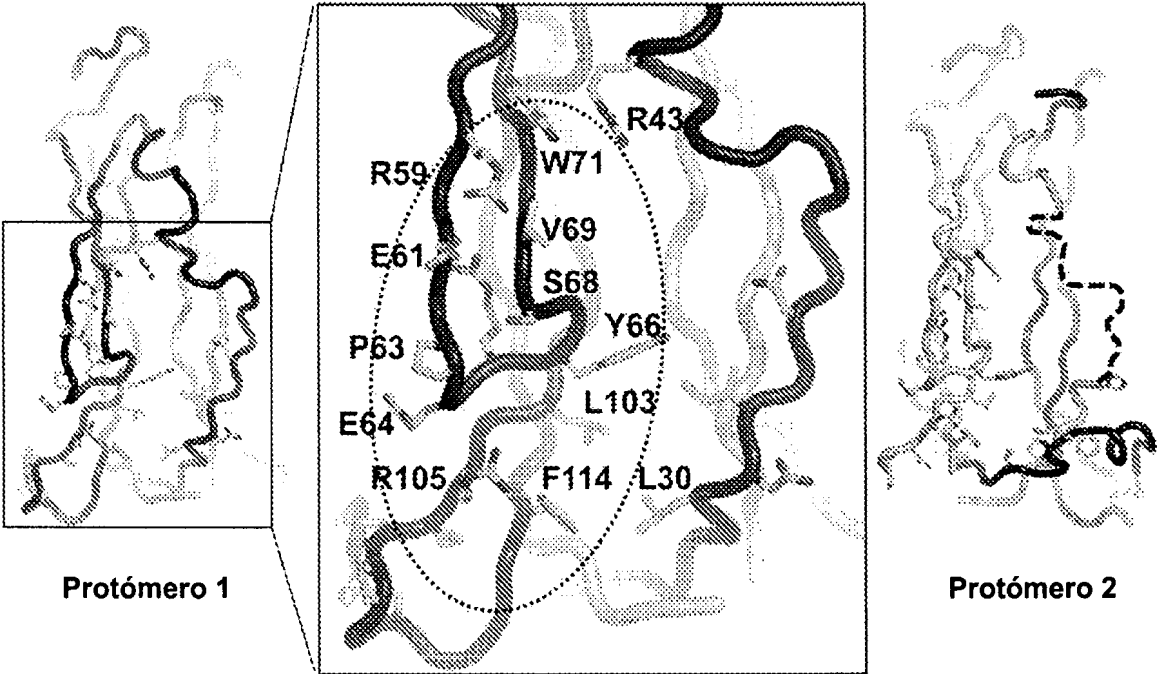


Figura 7.



000095

Figura 8.

Figura 8A.

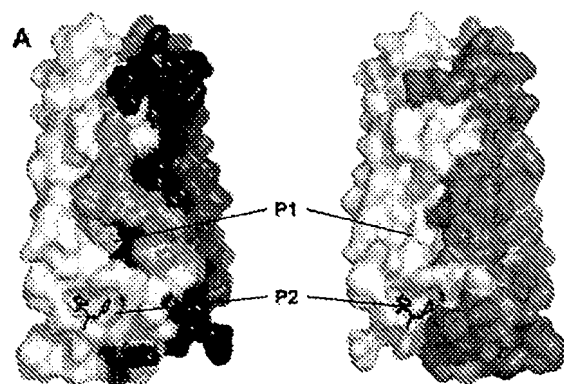


Figura 8B.

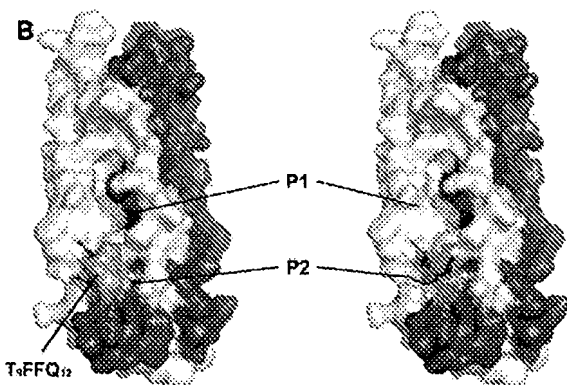


Figura 8C.

C

◆◆ Residuos bolsa P1

▲▲ Residuos bolsa P2

Los símbolos completos y llenos indican residuos a partir de los dos monómero del dímero IL-17A

IL-17A (1) --IVHAGITIPRNF--GCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDY

IL-17F (1) RKIPKVGHTFFQKPESCPPVPGG-----SMKLDIGIINENQRVMSRNI

▲ ▲

IL-17A (48) YNRSTSPWNLHRNEDPERYPSTVWEAQCRHLGCCINADGNVDYHMNSVPIQ

IL-17F (45) ESRSTSPWNYTWTWDPNRYPSENVQAQCRNLGCINAQGKEDISMNSVPIQ

▲

IL-17A (98) QEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPINHHVQ

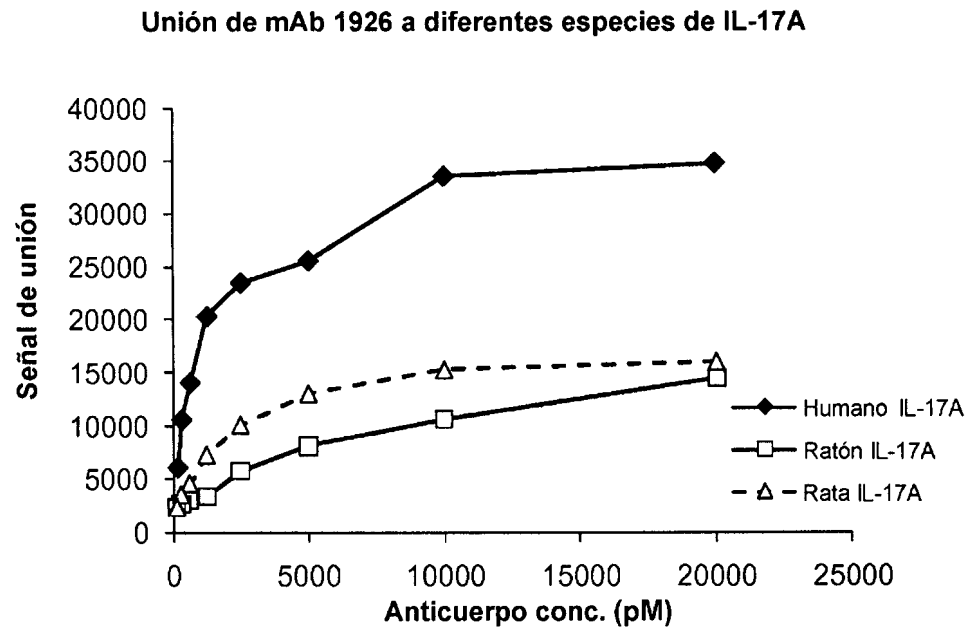
IL-17F (95) QETLVRRKHQGC SVSFQLEKVLTVGCTCVTPINHHVQ

▲ ▲ ▲

▲ ▲

000096

Figura 9.



000097

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CENTOCOR ORTHO BIOTECH INC.

<120> ANTAGONISTAS DE IL-17A

<130> CEN5276PCT

<140> PCT/US2010/054662

<141> 2010-10-29

<150> 61256862

<151> 2009-10-30

<150> 61310919

<151> 2010-03-05

<160> 160

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR1 de anticuerpos de la familia 2

000098

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR2 de anticuerpos de la familia 2

<400> 4

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR2 de anticuerpos de las familias 6a y 6b

<400> 5

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1

5

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

000100

<220>

<223> LCDR2 de anticuerpos de las familias 19a y 19b

<400> 6

Asp Asp Ile Asp Arg Pro Ser

1

5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de anticuerpos de la familia 2

<400> 7

Gln Gln Tyr Ser Asp Asp Pro Thr

1

5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de anticuerpos del clon 10 de la familia 6a

<400> 8

His Gln Phe Thr Ile Pro Ser His Thr

000101

1

5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de anticuerpos del clon 11 de la familia 6a

<400> 9

Gln Gln Phe Val Thr Pro Ser Phe Thr

1

5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de anticuerpos del clon 12 de la familia 6a

<400> 10

Gln Gln Gly Asn Tyr Arg Pro Leu Thr

1

5

<210> 11

<211> 8

000102

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 consenso de anticuerpos de la familia 6a, Fórmula II

<220>

<221> Variante

<222> 1

<223> Xaa puede ser His o Gln

<220>

<221> Variante

<222> 3

<223> Xaa puede ser Phe o Gly

<220>

<221> Variante

<222> 4

<223> Xaa puede ser Thr, Val o Asn

<220>

<221> Variante

<222> 5

<223> Xaa puede ser Ile, Thr o Tyr

<220>

<221> Variante

<222> 6

. 000103

<223> Xaa puede ser Pro o Arg

<220>

<221> Variante

<222> 7

<223> Xaa puede ser Ser o Pro

<220>

<221> Variante

<222> 8

<223> Xaa puede ser His, Phe o Leu

<400> 11

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 del clon 3 de la familia 6b

<400> 12

Gln Gln Ser Asn His Ile Pro Pro Ala Thr

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de MOR7706, 8299, 8300, 8301 de la familia 6b

<400> 13

Gln Gln Tyr Arg Ser Thr Leu Ser Leu Thr

1 5 10

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 del clon 15 de la familia 6b

<400> 14

Gln Gln Tyr Val Ser Leu Ser Phe Asp Thr

1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

000105

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 del clon 16 de la familia 6b

<400> 15

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ala Pro Leu Leu Thr

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de MOR7775, 8101, 8102, 8103 de la familia 6b

<400> 16

Thr Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Ser Leu Thr

1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 consenso de anticuerpos de la familia 6b, Fórmula III 000106

<220>

<221> Variante

<222> 1

<223> Xaa puede ser Gln o Thr

<220>

<221> Variante

<222> 3

<223> Xaa puede ser Ser o Tyr

<220>

<221> Variante

<222> 4

<223> Xaa puede ser Asn, Arg, Val o Tyr

<220>

<221> Variante

<222> 5

<223> Xaa puede ser His o Ser

<220>

<221> Variante

<222> 6

<223> Xaa puede ser Ile, Thr, Leu, Ala o Ser

<220>

<221> Variante

<222> 7

000107

<223> Xaa puede ser Pro, Leu o Ser

<220>

<221> Variante

<222> 8

<223> Xaa puede ser Pro, Ser, Phe o Leu

<220>

<221> Variante

<222> 9

<223> Xaa puede ser Ala, Leu o Asp

<400> 17

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de los clones 178, 179, 181, 184, MOR 7709, 7700, 8095, 8097, 8098, 8302, 8096, 7768 de la familia 19a y la familia 19b

<400> 18

Gly Ser Tyr Asp Phe Phe Leu Gly Met Ile Val

1 5 10

000103

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de los clones MOR 8141, 8160, mAb 5548 de la familia 19a

<400> 19

Gly Ser Tyr Asp Phe Phe Leu Gly Leu Ile Val

1

5

10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3 de los clones MOR 8142, 8161, 8303 de la familia 19a

<400> 20

Gly Ser Tyr Asp Phe Phe Leu Gly Thr Ile Val

1

5

10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

000109

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> LCDR3 de los clones MOR 8143, 8162 de la familia 19a

<400> 21

Gly Ser Tyr Asp Phe Phe Leu Gly Tyr Ile Val

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> LCDR3 consenso de anticuerpos de la familia 19a, Fórmula V

 $\langle 220 \rangle$

<221> Variante

<222> 9

<223> Xaa puede ser Met, Leu, Thr o Tyr

<400> 22

Gly Ser Tyr Asp Phe Phe Leu Gly Xaa Ile Val

1 5 10

<210> 23

<211> 5

000110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR1 de la familia 2

<400> 23

Ser Tyr Ala Ile Ser

1

5

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR1 de las familias 6a y 6b

<400> 24

Ser Ser Ser Ala Ala Trp Gly

1

5

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR1 de las familias 19a y 19b

000111

<400> 25

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 2 7702

<400> 26

His Ile Ile Pro Trp Phe Gly Trp Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 2 7701

<400> 27

Met Ile Ile Pro Trp Phe Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

Gly

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 2 8298

<400> 30

Arg Ile Ile Pro Trp Phe Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 2 7785

<400> 31

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

1 5 10 15

Gly

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 2 8104

<400> 32

Ser Ile Ile Pro Trp Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 2 8105

<400> 33

Ser Ile Ile Pro Trp Phe Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 2 7786

<400> 34

Tyr Ile Ile Pro Trp Phe Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 consenso de la familia 2, Formula I

<220>

<221> Variante

<222> 1

<223> Xaa puede ser His, Met, Arg, Ser o Tyr

<220>

000116

<221> Variante

<222> 8

<223> Xaa puede ser Trp, Thr o Tyr

<220>

<221> Variante

<222> 10

<223> Xaa puede ser Tyr, Phe, Ser o Asp

<400> 35

Xaa Ile Ile Pro Trp Phe Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 36

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de la familia 6a

<400> 36

Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1

5

10

15

Lys Ser

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 179 de la familia 19a

<400> 37

Ala Ile Asn Gly Leu Gly Thr His Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 180 de la familia 19a

<400> 38

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

1 5 10 15

Gly

000118

<210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de MOR 7709 de la familia 19a

<400> 39

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

1

5

10

15

Gly

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 182 de la familia 19a

<400> 40

Gly Ile Ser Gly His Gly Gly Tyr Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

000119

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de MOR 7700, 8097, 8098, 8141, 8142, 8143, 8160, 8161, 8162
de la familia 19a

<400> 41

Thr Ile Ser Met Thr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de MOR 8095 de la familia 19a

<400> 42

Thr Ile Ser Ile Thr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

000120

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de MOR 8096, 8302, 8303, mAb 5548 de la familia 19a

<400> 43

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

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 de MOR 7768 de la familia 19a

<400> 44

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

000121

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 185 de la familia 19a

<400> 45

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

1 5 10 15

Gly

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 consenso de la familia 19a, Fórmula VI

<220>

<221> Variante

<222> 1

<223> Xaa puede ser Ala, Gly, Thr o Val

<220>

<221> Variante

<222> 3

<223> Xaa puede ser Asn o Ser

<220>

<221> Variante

<222> 4

<223> Xaa puede ser Gly, Met, Lys, Ile, Leu o His

<220>

<221> Variante

<222> 5

<223> Xaa puede ser Leu, Asp, Ala, His, Thr, Gly o Ser

<220>

<221> Variante

<222> 6

<223> Xaa puede ser Gly o Ser

<220>

<221> Variante

<222> 7

<223> Xaa puede ser Thr, Gly, Tyr o Asp

<220>

<221> Variante

<222> 8

<223> Xaa puede ser His, Trp, Tyr o Phe

000123

<220>

<221> Variante

<222> 9

<223> Xaa puede ser Lys, Thr o Ile

<220>

<221> Variante

<222> 10

<223> Xaa puede ser Tyr, Phe o Asn

<400> 46

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 186 de la familia 19b

<400> 47

Val Thr Ser Ala Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1

5

10

15

<210> 48

<211> 16

000124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 187 de la familia 19b

<400> 48

Val Thr Ser Lys Met Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 49

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 188 de la familia 19b

<400> 49

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

<210> 50

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 del clon 189 de la familia 19b

<400> 50

Val Thr Ser His Arg Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly

1

5

10

15

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2 consenso de la familia 19b, Fórmula VIII

<220>

<221> Variante

<222> 4

<223> Xaa puede ser Ala, Lys, Met o His

<220>

<221> Variante

<222> 5

<223> Xaa puede ser Asn, Met, Thr o Arg

<220>

<221> Variante

<222> 6

<223> Xaa puede ser Gly o Asp

000126

<220>

<221> Variante

<222> 7

<223> Xaa puede ser Arg, His o Asn

<220>

<221> Variante

<222> 12

<223> Xaa puede ser Asp o Gly

<400> 51

Val	Thr	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Xaa	Ser	Val	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 de la familia 2

<400> 52

Asp	Ser	Glu	Tyr	Tyr	Phe	Asp	His
1					5		

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

000127

<220>

<223> HCDR3 de los clones 13, 15, 16, Mor 7706, 7775 de la familia 6a, 6b

<400> 53

Glu Val Asp Ser Met Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 54

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 de MOR 8299, 8101 de la familia 6b

<400> 54

Glu Val Asp Ser Ile Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 de MOR 8300, 8102 de la familia 6b

000128

<400> 55

Glu Val Asp Ser Leu Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp Ile

1

5

10

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 de MOR 8301, 8103 de la familia 6b

<400> 56

Glu Val Asp Ser Thr Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp Ile

1

5

10

<210> 57

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 consenso de la familia 6b, Fórmula IV

<220>

<221> Variante

<222> 5

<223> Xaa puede ser Met, Ile, Leu o Thr

000129

<400> 57

Glu Val Asp Ser Xaa Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 58

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 de los clones 179, 180, 182, MOR 7709, 7700, 8095, 8096, 8141, 8142, 8143, 7768 de la familia 19a, Familia 19b

<400> 58

Gln Leu Met Leu Asp Val

1 5

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 de MOR 8097 de la familia 19a

<400> 59

Gln Leu Leu Leu Asp Val

1 5

000130

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 de MOR 8098, 8160, 8161, 8162, 8302, 8303, mAb5548 de la familia 19a

<400> 60

Gln Leu Thr Leu Asp Val

1

5

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3 consenso de la familia 19a, Fórmula VII

<220>

<221> Variante

<222> 3

<223> Xaa puede ser Met, Leu o Thr

<400> 61

000131

Gln Leu Xaa Leu Asp Val

1

5

<210> 62

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o familia 2

<400> 62

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Asp Pro Thr

85

90

95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

000132

<210> 63

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o MOR 7706, 8299, 8300, 8301 de la familia 6b

<400> 63

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Trp Ala Phe

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 64

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL de MOR 7775, 8010, 8102, 8103 de la familia 6b

000133

<400> 64

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Trp Ala Phe

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 65

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o clones 179, 180, 182, MOR 7709, 7700, 8095, 8096, 8097, 8098,
8302, 7768 de la familia 19a, familia 19b

<400> 65

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

1 5 10 15

000134

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

<210> 66

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o MOR 8016, mAb 5548 de la familia 19a

<400> 66

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

000135

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

<210> 67

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o MOR 7708 de la familia 2

<400> 67

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

000136

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 68

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o MOR 7785 de la familia 2

<400> 68

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Glu Tyr Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

000137

<210> 69

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o MOR 8104 de la familia 2

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Glu Tyr Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 70

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

000138

<220>

<223> VH o MOR 7706, 7775 de la familia 6b

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Asp Ser Met Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 71

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o MOR 8299, 8101 de la familia 6b

000139

<400> 71

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Asp Ser Ile Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 72

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o MOR 8103, 8301 de la familia 6b

<400> 72

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

000140

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

<210> 74

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o MOR 8096, 8160, 8161, 8162 de la familia 19a

<400> 74

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

000142

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

<210> 75

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o MOR 8302, 8303, mAb 5548 de la familia 19a

<400> 75

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

000143

<210> 76

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o mAbs de la familia 2

<400> 76

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Asp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 77

<211> 109

<212> PRT

000144

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o mAbs 4538, 3584 de la familia 6b

<400> 77

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

<210> 78

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o mAbs 732, 4168 de la familia 6b

<400> 78

000145

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

<210> 79

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o mAbs 1926, 6785 de la familia 19a , familia 19b

<400> 79

Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln
1				5						10				15	
Thr	Ala	Arg	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Leu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Ala
			20						25					30	
Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
			35						40					45	

000146

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

<210> 80

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL o mAbs 7146, 5584 de la familia 19a

<400> 80

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

000147

Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 81

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o mAb 4583, 732 de la familia 6b

<400> 81

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Asp Ser Met Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

000148

<210> 82

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o mAb 3584 de la familia 6b

<400> 82

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val

50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Val Asp Ser Ile Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83

<211> 123

<212> PRT

000149

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o mAb 4168 de la familia 6b

<400> 83

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val

50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Val Asp Ser Thr Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 84

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o mAb 1926 de la familia 19a

000150

<400> 84

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

<210> 85

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH o mAb 7146 de la familia 19a

<400> 85

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

000151

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

<210> 87

<211> 212

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena liviana de mAb 624, 3077, 7024 familia 2

<400> 87

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

000153

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Asp	Asp	Pro	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gln	Pro	Lys	Ala	Ala
				100					105					110	
Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln	Ala	Asn
				115					120					125	
Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ala	Val
				130					135					140	
Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala	Gly	Val	Glu
145					150						155				160
Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser
					165					170				175	
Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Arg	Ser	Tyr	Ser
				180					185					190	
Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr	Val	Ala	Pro
				195					200					205	
Thr	Glu	Cys	Ser												
				210											

<210> 88

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena liviana de mAb 4538, 3584 de la familia de 6b de mAb

<400> 88

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

1

5

10

15

000154

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

<210> 89

<211> 215

000155

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena liviana de mAb 732, 4168 de la familia 6b de mAb

<400> 89

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

000156

180 185 190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 90

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena liviana de mAb 1926, 6785 de la familia 19a de mAb

<400> 90

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

000157

115	120	125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly		
130	135	140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly		
145	150	155
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala		
165	170	175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser		
180	185	190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val		
195	200	205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
210		

<210> 91

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena liviana de mAb 7146, 5548 de la familia 19a de mAb

<400> 91

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln		
1	5	10
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Ala		
20	25	30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr		
35	40	45
Asp Asp Ile Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly -Se		

000158

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

<210> 92

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 624 de la familia 2

000159

<400> 92

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Trp Phe Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Glu Tyr Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

000160

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

<210> 93

<211> 447

000161

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 3077 de la familia 2

<400> 93

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Glu Tyr Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

000162

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

000163

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 94

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 7024 de la familia 2

<400> 94

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

000164

130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
	165	170
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
	180	185
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
	195	200
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
	210	215
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
	245	250
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
	260	265
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
	275	280
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
	290	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
	325	330
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
	340	345
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
	355	360

365 000165

Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
370				375				380							
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385				390				395				400			
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
				405				410				415			
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
				420				425				430			
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
435				440				445							

<210> 95

<211> 454

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 4538, 732 de la familia 6b

<400> 95

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

8000166

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

000167

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 355 360 365
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 96

<211> 454

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 3584 de la familia 6b

<400> 96

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1

5

10

15

000168

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

000169

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

<210> 97

<211> 454

<212> PRT

000170

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 4168 de la familia 6b

<400> 97

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Val Asp Ser Thr Tyr Tyr Ser Tyr Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

000171

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

000172

435	440	445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450		
<210> 98		
<211> 445		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Cadena pesada de mAb 1926 de la familia 19a		
<400> 98		
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Thr Ile Ser Met Thr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gln Leu Met Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro		
115	120	125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val		

000173

130	135	140	
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
145	150	155	160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
	165	170	175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
	180	185	190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
	195	200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
	210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
225	230	235	240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
305	310	315	320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			

000174

370	375	380	
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
385	390	395	400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445

<210> 99

<211> 445

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 7146 de la familia 19a

<400> 99

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

000175

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

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

000178

275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445

<210> 101

<211> 1392

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 6785 optimizado por codones de ADNc con
secuencia líder

- 000179

<400> 101

atggccttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat acaggcccaa 60
gtgcagctgc tggagagcgg cggcggcctg gtgcagcccg gcggcagcct gcggctgagc 120
tgcgccgcca gcggcttcac cttcagcagc tacgccatga gctgggtgcg gcaggccccc 180
ggcaaggggc tggagtgggt gagcaccatc agcctgacca gcggcttcac ctactacgcc 240
gacagcgtga agggccggtt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 300
cagatgaaca gcctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gcagctgacc 360
ctggacgtgt ggggccaggg caccctggtg accgtgagca gcgcctccac caagggccca 420
tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 480
tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 540
accagcggcg tgcacacctt cccggtgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 600
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 660
cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag aaagttgagc ccaaactctg tgacaaaact 720
cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt ctctctctc 780
ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg 840
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 960
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1020
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1080
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1140
agcctgacct gcctggtcaa aggccttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1260
ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1320
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1380
tctccgggta aa 1392

<210> 102

<211> 1335

000180

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de mAb 6785 optimizado por codones de ADNc sin
secuencia líder

<400> 102

caagtgcagc tgctggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgcggctg 60
agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcacc atcagcctga ccagcggctt cacctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggcagctg 300
accctggacg tgtggggcca gggcaccttg gtgaccgtga gcagcgcctc caccaagggc 360
ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgctgtggaa ctcaggcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcttacagt cctcaggact ctactccctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaata ttgtgacaaa 660
actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
ttccccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 960
gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatget ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
ctgtctccgg gtaaa

000181

<210> 103

<211> 699

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena liviana de mAb 6785 optimizado por codones de ADNc con
secuencia líder

<400> 103

atggcctggt ctctctctct cctcaactctc ctcgctcact gcacagggtc ctgggcccag 60
agcgtgctga cccagccccc cagcgtgagc gtggcccccg gccagaccgc ccggatcagc 120
tgcagcggcg acaacctggg cgacaagtac gccaaactggt accagcagaa gcccggccag 180
gccccgtgc tggatgatcta cgacgacatc gaccggccca gcggcatccc cgagcgggttc 240
agcggcagca acagcggcaa caccgccacc ctgaccatca gcggcaccca ggccgaggac 300
gaggccgact actactgcgg cagctacgac ttcttctctg gcatgatcgt gttcggcggc 360
ggcaccaagc tgaccgtgct gggtcagccc aaggctgcac ccagtgtcac tctgttcccg 420
ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 480
taccggggag ccgtgacagt ggccctggaag gccgatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 540
gagaccacca caccctcaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 600
ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660
agcacctggt agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 699

<210> 104

<211> 642

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

000182

<223> Cadena liviana de mAb 6785 optimizado por codones de ADNc sin
secuencia líder

<400> 104

cagagcgtgc tgacccagcc cccagcgtg agcgtggccc ccggccagac cgcccggatc 60
agctgcagcg ggcacaacct gggcgacaag tacgccaaact ggtaccagca gaagcccggc 120
caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac atcgaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccgag 240
gacgaggccg actactactg cggcagctac gacttcttcc tgggcatgat cgtgttcggc 300
ggcggcacca agctgaccgt gctgggtcag cccaaggctg caccagtggt cactctgttc 360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgac 420
ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggccgata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca 642

<210> 105

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys
1 5 10 15
Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn
20 25 30
Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr
35 40 45
Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser
50 55 60

000183

Val	Ile	Trp	Glu	Ala	Lys	Cys	Arg	His	Leu	Gly	Cys	Ile	Asn	Ala	Asp
65					70					75					80
Gly	Asn	Val	Asp	Tyr	His	Met	Asn	Ser	Val	Pro	Ile	Gln	Gln	Glu	Ile
			85						90					95	
Leu	Val	Leu	Arg	Arg	Glu	Pro	Pro	His	Cys	Pro	Asn	Ser	Phe	Arg	Leu
			100					105						110	
Glu	Lys	Ile	Leu	Val	Ser	Val	Gly	Cys	Thr	Cys	Val	Thr	Pro	Ile	Val
		115					120						125		
His	His	Val	Ala												
		130													

<210> 106

<211> 132

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> IL-17A mut6 maduro

<400> 106

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

000184

Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile
85 90 95
Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu
100 105 110
Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val
115 120 125

His His Val Gln
130

<210> 107

<211> 866

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

000185

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

355	360	365
Asp Leu Ile Pro Pro Pro Leu Lys Pro Arg Lys Val Trp Ile Ile Tyr		
370	375	380
Ser Ala Asp His Pro Leu Tyr Val Asp Val Val Leu Lys Phe Ala Gln		
385	390	395
Phe Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Glu Val Ala Leu Asp Leu Leu Glu		
405	410	415
Glu Gln Ala Ile Ser Glu Ala Gly Val Met Thr Trp Val Gly Arg Gln		
420	425	430
Lys Gln Glu Met Val Glu Ser Asn Ser Lys Ile Ile Val Leu Cys Ser		
435	440	445
Arg Gly Thr Arg Ala Lys Trp Gln Ala Leu Leu Gly Arg Gly Ala Pro		
450	455	460
Val Arg Leu Arg Cys Asp His Gly Lys Pro Val Gly Asp Leu Phe Thr		
465	470	475
Ala Ala Met Asn Met Ile Leu Pro Asp Phe Lys Arg Pro Ala Cys Phe		
485	490	495
Gly Thr Tyr Val Val Cys Tyr Phe Ser Glu Val Ser Cys Asp Gly Asp		
500	505	510
Val Pro Asp Leu Phe Gly Ala Ala Pro Arg Tyr Pro Leu Met Asp Arg		
515	520	525
Phe Glu Glu Val Tyr Phe Arg Ile Gln Asp Leu Glu Met Phe Gln Pro		
530	535	540
Gly Arg Met His Arg Val Gly Glu Leu Ser Gly Asp Asn Tyr Leu Arg		
545	550	555
Ser Pro Gly Gly Arg Gln Leu Arg Ala Ala Leu Asp Arg Phe Arg Asp		
565	570	575
Trp Gln Val Arg Cys Pro Asp Trp Phe Glu Cys Glu Asn Leu Tyr Ser		
580	585	590
Ala Asp Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Asp Glu Glu Val Phe Glu Glu		
595	600	605

000187

Pro Leu Leu Pro Pro Gly Thr Gly Ile Val Lys Arg Ala Pro Leu Val
 610 615 620
 Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro
 645 650 655
 Arg Gly Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala
 660 665 670
 Glu Glu Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp
 675 680 685
 Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro
 690 695 700
 Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro
 705 710 715 720
 Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser
 725 730 735
 Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met
 740 745 750
 Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys
 755 760 765
 Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu
 770 775 780
 Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser
 785 790 795 800
 Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu Glu
 805 810 815
 Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp
 820 825 830
 Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu
 835 840 845
 Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro

000188

850	855	860
Ser Ala		
865		
<210> 108		
<211> 155		
<212> PRT		
<213> Mono cinocéfalo		
<400> 108		
Met Thr Pro Gly Lys Thr Ser Leu Val Ser Leu Leu Leu Leu Ser		
1 5 10 15		
Leu Glu Ala Ile Val Lys Ala Gly Ile Ala Ile Pro Arg Asn Ser Gly		
20 25 30		
Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn		
35 40 45		
Leu Asn Ile His Asn Arg Asn Thr Ser Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser		
50 55 60		
Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu		
65 70 75 80		
Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His		
85 90 95		
Leu Gly Cys Val Lys Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser		
100 105 110		
Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Arg His		
115 120 125		
Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys		
130 135 140		
Thr Cys Val Thr Pro Ile Val His His Val Ala		
145 150 155		

000189

<210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Líder N-terminal para la expresión de cadenas pesadas

<400> 109

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

Ile Gln Ala

<210> 110

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Líder N-terminal para la expresión de cadenas livianas

<400> 110

Met Gly Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys

<210> 111

<211> 224

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de Fab6468 con etiqueta His

<400> 111

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Leu Thr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Leu Thr Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly 000191

	165		170		175										
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
	180		185		190										
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
	195		200		205										
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	His	His	His	His	His	His
	210		215		220										

<210> 112

<211> 399

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de cADN madura de IL-17Amut6 (2 mutaciones aa frente a IL-17A silvestre)

<400> 112

```

ggcataacca taccccgga ccccggtgt cccaacagcg aagataaaaa tttccacgt 60
accgttatgg tgaatctcaa tattcacaat cgaaacacta acactaaccc taagcggagc 120
agcgactatt ataatcgag cactagcccc tggaacctgc atcggaacga agatcccgaa 180
cggtacccca gcgtaatttg ggaagcccaa tgcgggcac tgggttgtat taatgccgac 240
ggcaatgtcg attatcatat gaatagcgtg cctattcaac aggaaattct agtgctacgg 300
cgggaacccc ccattgtcc taatagcttt cgcctcgaaa aaatcctcgt cagcgtcggg 360
tgtacgtgcg tgacgcccac cgtgcatcac gtccaatga 399

```

<210> 113

- 000192

<211> 791

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro

1 5 10 15

Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His

20 25 30

Cys Ser Pro Val Ser Leu Glu Pro Trp Gly Asp Glu Glu Arg Leu Arg

35 40 45

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

50 55 60

Ala Thr Ala Arg Thr Ala Leu Ser Gly Leu Ser Gly Ala Asp Gly Arg

65 70 75 80

Arg Glu Glu Arg Gly Arg Gly Lys Ser Trp Val Cys Leu Ser Leu Gly

85 90 95

Gly Ser Gly Asn Thr Glu Pro Gln Lys Lys Gly Leu Ser Cys Arg Leu

100 105 110

Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro

115 120 125

Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg

130 135 140

Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His

145 150 155 160

Leu Ala Val His Gly His Trp Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe

165 170 175

Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu

180 185 190

Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys

000113

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

000194

Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp
 450 455 460
 Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu
 465 470 475 480
 Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser
 485 490 495
 Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser
 500 505 510
 Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala
 515 520 525
 Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp Leu
 530 535 540
 Ala Cys Leu Leu Phe Ala Ala Ala Leu Ser Leu Ile Leu Leu Leu Lys
 545 550 555 560
 Lys Asp His Ala Lys Gly Trp Leu Arg Leu Leu Lys Gln Asp Val Arg
 565 570 575
 Ser Gly Ala Ala Ala Arg Gly Arg Ala Ala Leu Leu Leu Tyr Ser Ala
 580 585 590
 Asp Asp Ser Gly Phe Glu Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu
 595 600 605
 Cys Gln Leu Pro Leu Arg Val Ala Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu
 610 615 620
 Leu Ser Ala Gln Gly Pro Val Ala Trp Phe His Ala Gln Arg Arg Gln
 625 630 635 640
 Thr Leu Gln Glu Gly Gly Val Val Val Leu Leu Phe Ser Pro Gly Ala
 645 650 655
 Val Ala Leu Cys Ser Glu Trp Leu Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly
 660 665 670
 Ala His Gly Pro His Asp Ala Phe Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu
 675 680 685
 Pro Asp Phe Leu Gln Gly Arg Ala Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys

000195

690	695	700
Phe Asp Arg Leu Leu His Pro Asp Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr		
705	710	715
Val Pro Val Phe Thr Leu Pro Ser Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala		
	725	730
		735
Leu Gln Gln Pro Arg Ala Pro Arg Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala		
	740	745
		750
Glu Gln Val Ser Arg Ala Leu Gln Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His		
	755	760
		765
Pro Pro Gly Thr Pro Ala Pro Gly Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly		
	770	775
		780
Pro Gly Ala Gly Asp Gly Thr		
785	790	

<210> 114

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

000196

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

000197

<210> 115

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175 000198

Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
180				185				190							
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
195				200				205							
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
210				215				220							
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225				230				235				240			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
245				250				255							
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
260				265				270							
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
275				280				285							
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
290				295				300							
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305				310				315				320			
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
325															

<210> 116

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia líder para la expresión de la cadena liviana

000'99

<400> 116

Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala His Cys Thr Gly
1 5 10 15
Ser Trp Ala

<210> 117
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 118
<211> 99

000200

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

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

<210> 119

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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

000201

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

<210> 120

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

000202

<210> 121

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Phe Leu Tyr

65 70 75 80

Gln Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg

<210> 122

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly

000203

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

<210> 123

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

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

000204

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

Ala Arg

<210> 124

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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

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

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

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

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

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

Ala Lys

<210> 125

<211> 98

<212> PRT

000205

<213> Homo sapiens

<400> 125

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

<210> 126

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

000206

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

<210> 127

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

000207

<210> 128

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Asn Trp Val His Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Thr Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg

<210> 129

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

000200

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

<210> 130

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

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

000200

85

90

95

Ala Arg

<210> 131

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

151015

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

202530

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val

354045

Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val

505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65707580

Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg

<210> 132

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

000210

<400> 132

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

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Ala Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
1 5 10 15
Ser

000211

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

1

5

10

15

Ser

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1

5

10

15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1

5

10

15

000212

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Asn Trp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10 15

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

1 5 10 15

Thr Val Ser Ser

20

<210> 139

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

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

1 5 10 15

000213

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

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

<210> 140

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

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

000217

<210> 141

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

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

<210> 142

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Val Ala Thr Ala Gln
 1              5              10              15
Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ala Val
      20              25              30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Asp Pro Val Leu Val Ile Tyr
```

000215

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

<210> 143

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

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

<210> 144

000216

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

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

<210> 145

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

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

000217

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

<210> 146

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

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

<210> 147

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

000218

<400> 147

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

<210> 148

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

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

000219

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
1 5 10

<210> 151
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 153
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Ile Ile Leu

000221

1 5 10

<210> 154

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 155

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Asn Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

1 5 10

<210> 156

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

1 5 10

000222

<210> 157

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Residuos 56-68 de IL-17A humana madura

<400> 157

Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu
1 5 10

<210> 158

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Residuos 100-116 de IL-17A humana madura

<400> 158

Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu Glu Lys Ile
1 5 10 15
Leu

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Residuos 45-54 de IL-17A humana madura

<400> 159

Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His

1 5 10

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Residuos 71-87 de IL-17A humana madura

<400> 160

Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His

1 5 10 15

Met

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen antagonistas del anticuerpo interleucina-17A (IL-17A), polinucleótidos que codifican los antagonistas del anticuerpo IL-17A o fragmentos de este, y métodos para elaborar y usar lo mencionado anteriormente.

000225

P-3130

J-3-46

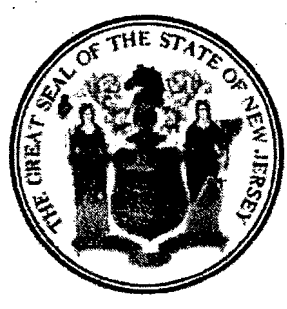
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 12TH DAY OF DECEMBER 2011
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A443502
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



[Handwritten signature]

Certificate Number: 122375345
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

000220

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned MARK R WARFIELD, ASSISTANT SECRETARY

legal representative(s) of JANSSEN BIOTECH, INC.

an organization existing under the laws of UNITED STATES OF AMERICA.

and in present execution of its business activity, domiciled at 800/850 RIDGEVIEW DRIVE, HORSHAM, PA 19044 USA

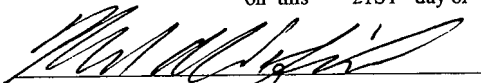
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

000227

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ

on this 21ST day of NOVEMBER of 2011


Firma / signature
MARK R WARFIELD, ASSISTANT SECRETARY

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____
_____ está legalmente
constituída, que tiene actualmente

existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está
legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 21ST day of NOVEMBER ,2011
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. MARK R WARFIELD, ASSISTANT SECRETARY
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of ASSISTANT SECRETARY
of the juridical person JANSSEN BIOTECH, INC.

4. The mentioned juridical person with place of business in

800/850 RIDGEVIEW DRIVE, HORSHAM, PA 19044 USA

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

Amanda L. N. Haynes 10/28/13

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
_____ signed in his presence the foregoing
document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal
capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before whom it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

**LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY
APOSTILLE.**

Y-3120

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF DECEMBER 2011
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A443427
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



[Handwritten signature]

000229

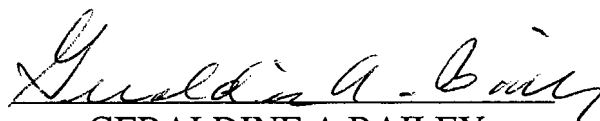
Certificate Number: 122364851

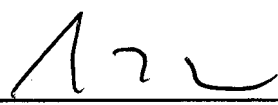
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

CEN5242COPCT1

CERTIFICATION

I hereby certify that I have compared the attached document with the original, and that such said document is a true copy of the original Articles of Amendment from Centocor Ortho Biotech Inc. with a name change to Janssen Biotech, Inc.


GERALDINE A BAILEY


Amanda Lin Haynes
(Notary Public of New Jersey)
My Commission Expires:
October 28, 2013

000230

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A443502 de 12 de diciembre de 2011 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento poder y un certificado notarial otorgado por la sociedad JANSSEN BIOTECH, INC.

Poder

Nosotros, los suscritos Mark R. Warfield, Secretario Asistente
Representante legal de JANSSEN BIOTECH, INC.

Una sociedad existente bajo las leyes de Estados Unidos de América
Y que actualmente ejerce su actividad corporativa, domiciliada en 800/850
Ridgeview Drive, Horsham, Pensilvania 19044, Estados Unidos de América

(Nota del traductor: El resto del documento se encuentra con idéntico texto en la parte izquierda del documento en idioma español, razón por la cual no se hace su traducción).

Documento de poder firmado el 21 de noviembre de 2011 en New Brunswick, Nueva Jersey por Mark R. Warfield, Secretario Asistente.

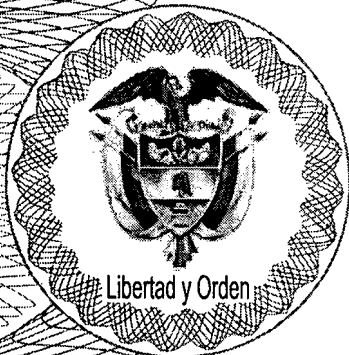
Certificado notarial:

Este día 21 de noviembre de 2011, el suscrito notario CERTIFICA que:

1. Mark R. Warfield, Secretario Asistente, mayor de edad y domiciliado en New Brunswick, Nueva Jersey firmó el documento anterior.
2. El otorgante es conocido personalmente por él y él/ella tiene capacidad legal para ejecutar el documento.
3. El otorgante ha ejecutado el documento anterior en su capacidad de Secretario Asistente de la persona jurídica JANSSEN BIOTECH, INC.
4. La mencionada persona jurídica con sede en 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, Pensilvania 19044, Estados Unidos de América, está debidamente constituida, tiene existencia legal vigente y los propósitos para los cuales se otorga el poder de abogado están dentro del ámbito de sus objetivos corporativos.

(Nota del traductor: El resto del documento se encuentra con idéntico texto en la parte izquierda del documento en idioma español, razón por la cual no se hace su traducción).

000231



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **ESCOBAR URIBE JIMENA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **1/13/2012 14:39:53 PM**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMBN143953326**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **A443502**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **2**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100114284200850

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
GIOVANNY ANGULO ARIZA
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

000232

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A443427 de 9 de diciembre de 2011 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un certificado relacionado con la sociedad JANSSEN BIOTECH, INC.

CERTIFICACIÓN

Por medio del presente certifico que he comparado el documento anexo con el original y que dicho documento es una copia verdadera de los Estatutos de Modificación de Centocor Ortho Biotech Inc. con un cambio de nombre a Janssen Biotech, Inc.

Firmado por Geraldine A. Bailey

Documento legalizado mediante firma por Amanda Lin Haynes, notario público de Nueva Jersey, mi comisión termina el 28 de octubre de 2013.

DEPARTAMENTO DE ESTADO DE PENSILVANIA
OFICINA CORPORATIVA

Estatutos de Modificación – Sociedad Doméstica
Sociedad de negocios (§ 1915)

Nota del traductor: A continuación se hace la traducción únicamente de las casillas y las secciones dentro de las mismas que se encuentran diligenciadas en el formulario.

De acuerdo con los requerimientos de las disposiciones aplicables (relacionadas con los estatutos de modificación), el suscrito, deseoso de modificar sus estatutos, por medio del presente declara:

1. El nombre de la sociedad es: Centocor Ortho Biotech, Inc.
2. No se encuentra diligenciado.
3. El estatuto por medio o bajo el cual se constituyó: Sección 1306
4. La fecha de su constitución: 5/16/79

000233

5. Señale, y si fuere apropiado complete, uno de los siguientes:

X La modificación tendrá vigencia desde el 22 de junio de 2011.

6. Señale uno de los siguientes:

X La modificación fue adoptada por la junta directiva de acuerdo con el Código de Pensilvania §1914(c) o §5914(b).

7. Señale, y si fuere apropiado complete, uno de los siguientes:

X La modificación fue adoptada por la sociedad, establecida en pleno, de la siguiente manera

El artículo 1 de los Estatutos de Constitución de la Sociedad será modificado para tener el siguiente tenor:

1. El nombre de la sociedad es: Janssen Biotech, Inc.

En testimonio de lo cual, la suscrita sociedad ha hecho que estos Estatutos de Modificación sean firmados por un funcionario debidamente autorizado de la misma este día 14 de junio de 2011.

Nombre de la sociedad: Centocor Ortho Biotech Inc.

Firma: Firmado por firma ilegible

Título: Clifford A. Birge, Secretario Asistente

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

2. Este documento público ha sido firmado por:

Amanda Lin Haynes

3. Actuando en su calidad de:

Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de:

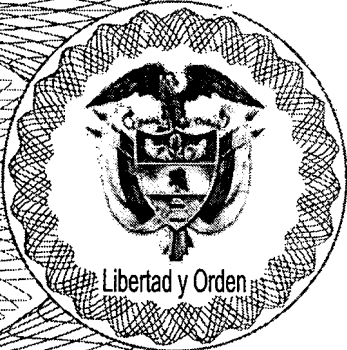
Amanda Lin Haynes, Notario

000234

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 9 de diciembre de 2011



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: REPUBLICA DE COLOMBIA
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: ESCOBAR URIBE JIMENA
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA D.C
(At: - À:)

El: 1/13/2012 14:40:05 PM
(On: - Le:)

Por: APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: LMBN14405811
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: A443427
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION APOSTILLA
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 3
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100114284200850

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
GIOVANNY ANGULO ARIZA
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

000235

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0042722
		Bogotá D.C., Mayo 02 de 2012 - 15:12:45

RECIBIDO DE : CLARKE MODET					NI 830.008.643
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	28276	21/03/2012		370.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35201	11/04/2012		1.120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35202	11/04/2012		1.120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35203	11/04/2012		1.120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35346	11/04/2012		120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	39157	23/04/2012		100.000.00
RECIBO DE CA	999999999	39158	23/04/2012		100.000.00

*** 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. 12-072188- -00000-0000

Fecha: 2012-05-03 15:10:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 239

000236

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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0042725

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2012 - 15:12:45

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	28276	21/03/2012		370.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35201	11/04/2012		1.120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35202	11/04/2012		1.120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35203	11/04/2012		1.120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	35346	11/04/2012		120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	39157	23/04/2012		100.000.00
RECIBO DE CA	999999999	39158	23/04/2012		100.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
38 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.140.000.00
			\$1.140.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-072188- -00000-0000

Fecha: 2012-05-03 15:10:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 239

000237

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 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2012 - 15:12:48

WO 2011/053763 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/054662
- (22) International Filing Date:
29 October 2010 (29.10.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/256,862 30 October 2009 (30.10.2009) US
61/310,919 5 March 2010 (05.03.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): CEN-
TOCOR ORTHO BIOTECH INC. [US/US]; 800/850
Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): NASO, Michael
[US/US]; 145 King Of Prussia Road, Radnor, PA 19087
(US). SWEET, Raymond [US/US]; 145 King Of Prussia
Road, Radnor, PA 19087 (US). LUO, Jinquan [US/US];
145 King Of Prussia Road, Radnor, PA 19087 (US). WU,
Sheng-jiun [US/US]; 145 King Of Prussia Road, Radnor,
PA 19087 (US). ELLOSO, Merle [US/US]; 145 King Of
Prussia Road, Radnor, PA 19087 (US). DUCATA,
Daniela, Della [US/DE]; Lena-Christ-Strasse 48, 82152
Martinsried/Planegg (DE). RAUCHENBERGER,
Robert [US/DE]; Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Martin-
sried/Planegg (DE). RUTZ, Mark [US/DE]; Lena-Christ-
Strasse 48, 82152 Martinsried/Planegg (DE). ALMA-
GRO, Juan, Carlos [US/US]; 145 King Of Prussia Road,
Radnor, PA 19087 (US). TAUDTE, Susann [DE/US];

- 145 King Of Prussia Road, Radnor, PA 19087 (US). WU,
Bingyuan [US/US]; 145 King Of Prussia Road, Radnor,
PA 19087 (US). OBMOLOVA, Galina [US/US]; 145
King Of Prussia Road, Radnor, PA 19087 (US). MALIA,
Thomas [US/US]; 145 King Of Prussia Road, Radnor,
PA 19087 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & John-
son, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ
08933 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, 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).

Declarations under Rule 4.17:
— as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))

[Continued on next page]

(54) Title: IL-17A ANTAGONISTS

Figure 1A.

Family 2 HCDR2

MOR#	mAb#	Family 2 HCDR2 consensus																SEQ ID NO
7702		H	I	I	P	W	F	G	W	T	Y	Y	A	Q	K	F	Q	G
7701		M							T		F							
7708	624	R									S							
8297		R							T		S							
8298		R							Y		S							
7785	3077	S									N							
8104	7024	S							T		N							
8105		S							Y		N							
7786		Y									N							
Consensus	HMRSY								WTY		YFSD							
Formula I	Xaa ₁	I	I	P	W	F	G	Xaa ₂	T	Xaa ₃	Y	A	Q	K	F	Q	G	35

Xaa₁ may be His, Met, Arg, Ser or Tyr;
Xaa₂ may be Trp, Thr or Tyr; and
Xaa₃ may be Tyr, Phe, Ser or Asp.

000238

(57) Abstract: Interleukin-17A (IL-17A) antibody antagonists, polynucleotides encoding IL-17A antibody antagonists or frag-
ments thereof, and methods of making and using the foregoing are disclosed.



- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))



No. 12-072188- -00000-0000

Fecha: 2012-05-03 15:10:12 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 239

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

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
☒	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 ☐