



BT

Industria y Comercio

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

08-77854

21. EXPEDIENTE No. _____
54. TÍTULO ANTICUERPOS ANTI-IL-23, HUMANOS, COMPOSICIONES, METODOS Y USOS.
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C12P 21/06
71. SOLICITANTE CENTOCOR, INC.
- DOMICILIO MALVERN, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE
22. BOGOTÁ, D. C., _____



No. 08-077854- -00000-0000

Fecha: 2008-07-28 15:05:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 318

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

29 Julio 2008

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1 ☒ **Patente de Invención** ☐ **Patente Modelo de Utilidad.**

☒ **Capítulo I** ☐ **Capítulo II**

2
**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **CENTOCOR, INC.**
Dirección: 200 Great Valley Parkway, Malvern,
PA 19355, Estados Unidos de América
Nacionalidad o domicilio: Malvern, Pennsylvania
Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Pennsylvania, Estados
Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Carrera 11 Nr. 86-53 Piso 6, Bogotá,
Colombia
Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E-mail: jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 39.779.452 TP
68228

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **VER LISTA ANEXA**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/US2006/062674** Fecha **28 de diciembre de 2006**

Publicación Internacional No. **WO 2007/076524 A2** Fecha **5 de julio de 2007**

6 **Título (54) ANTICUERPOS ANTI-IL-23, HUMANOS, COMPOSICIONES, MÉTODOS Y USOS**

Clasificación Internacional (51) C12P 21/06

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de
América

(32) Fecha

29 de diciembre de
2005

(31) Número de Solicitud

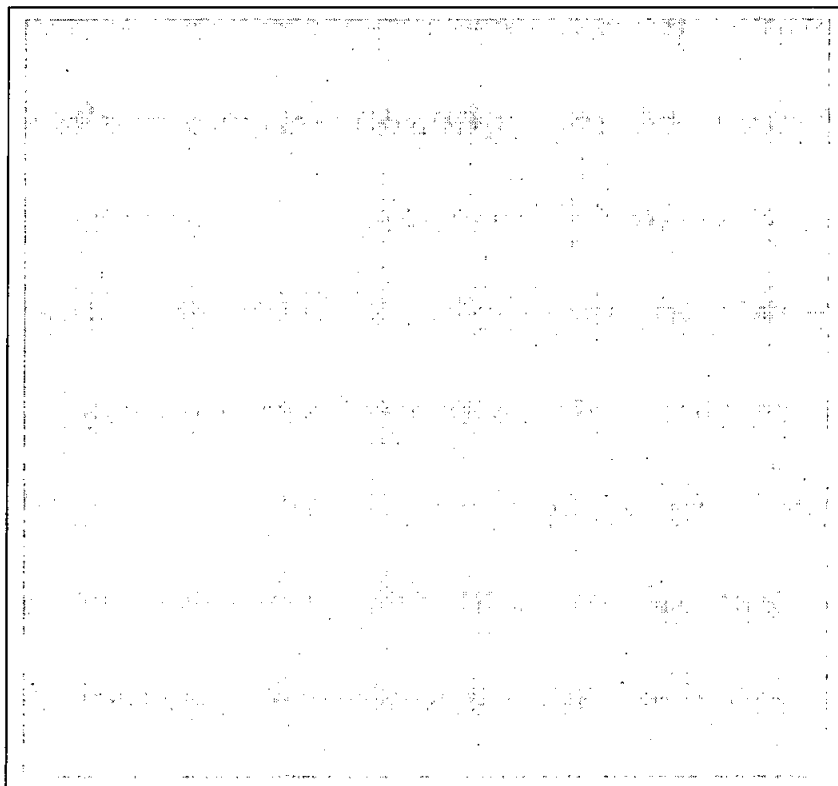
60/754,889

10

ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : Jimena Escobar Uribe

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452

T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077854- -00000-0000

Fecha: 2008-07-28 15:05:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 318

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 54,005
FECHA : JULIO 8 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-131

INVENTORES

1. BENSON, Jacqueline

(Ciudadano Estadounidense, residenciado en 5 Oak Glen Drive, Malvern, PA 19355
Estados Unidos de América)

2. CARTON, Jill

(Ciudadano Estadounidense, residenciado en 3787 Kratz Road Collegeville, PA
19426, Estados Unidos de América)

3. CUNNINGHAM, Mark

(Ciudadano del Reino Unido de la Gran Bretaña, residenciado en 716 Garden Drive,
Kennett Square, PA 19348, Estados Unidos de América)

4. ORLOVSKY, Yevgeniya, I.

(Ciudadano Estadounidense, residenciado en 2804 Century Lane, Chadds Ford, PA
19317, Estados Unidos de América)

5. RAUCHENBERGER, Robert

(Ciudadano Estadounidense, residenciado en Esterbergstrasse 9, 82490 Farchant,
Alemania)

6. SWEET, Raymond

(Ciudadano Estadounidense, residenciado en 700 Oak Spring Road, Bryn Mawr, PA
19010, Estados Unidos de América)

RESUMEN DE LA INVENCION

Un anticuerpo anti-IL-23p19 humano, que incluye ácidos nucleicos aislados que codifican por lo menos un anticuerpo anti-IL23p19, 5 vectores, células hospederas y métodos de preparación y uso de los mismos, tienen aplicaciones en composiciones, métodos y dispositivos diagnósticos o terapéuticos.

10

15

20

EA

P08-1096F

**ANTICUERPOS ANTI-IL-23 HUMANOS, COMPOSICIONES, METODOS Y
USOS**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a anticuerpos, que incluyen las porciones o variantes especificadas, específicos para al menos una proteína IL-23 o un fragmento de la misma, así como también a anticuerpos anti-idiotipo y ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos anti-IL-23p19, ácidos nucleicos complementarios, vectores, células hospederas y métodos de preparación y uso de los mismos, incluyendo formulaciones terapéuticas, administración y dispositivos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La interleucina (IL)-12 es una citocina heterodimérica secretada que comprende 2 subunidades de proteína glicosilada enlazadas por disulfuro, designadas como p35 y p40 por sus pesos moleculares aproximados. La IL-12 es producida principalmente por células presentadoras de antígeno, y maneja la inmunidad mediada por célula uniéndose a un complejo receptor de dos cadenas, que es expresado en la superficie de las células T o las células asesinas naturales (NK). La cadena beta 1 del receptor de IL-12, (IL-12R β 1) se une a la subunidad p40 de IL-12, proveyendo la interacción primaria entre

20

IL-12 y su receptor. Sin embargo, la ligación de IL-12p35 de la segunda cadena del receptor, IL-12R β 2, es la que confiere la señalización intracelular (por ejemplo, la fosforilación de STAT4) y la activación de la célula que lleva el receptor (Presky y otros, 1996). Se piensa que la señalización de IL-12
5 concurrentemente con la presentación de antígeno invocan la diferenciación de las células T al fenotipo T1 ayudador (Th1), caracterizado por la producción de interferón gamma (IFN γ) (Trinchieri, 2003). Se cree que las células Th1 promueven la inmunidad a ciertos patógenos intracelulares, generan isotipos de anticuerpo de fijación de complemento, y contribuyen a la vigilancia inmune
10 de tumores. De esta manera, se piensa que IL-12 es un componente significativo para los mecanismos inmunes de defensa del hospedero.

Se descubrió que la subunidad de proteína p40 de IL-12 también se puede asociar con una subunidad de proteína separada, designada como p19, para formar una citocina novedosa, la IL-23 (Oppman y otros 2000). La
15 IL-23 también señala por medio de un complejo receptor de dos cadenas. Puesto que la subunidad p40 es compartida entre IL-12 e IL-23, se deduce que la cadena IL-12R β 1 también es compartida entre IL-12 e IL-23. Sin embargo, la ligación de IL-23p19 del segundo componente del complejo receptor de IL-23, IL-23R, es la que confiere señalización intracelular
20 específica de IL-23 (por ejemplo, fosforilación de STAT3) y subsiguiente producción de IL-17 por células T (Parham y otros, 2002; Aggarwal y otros, 2003). Estudios recientes han mostrado que las funciones biológicas de IL-23 son distintas de IL-12, a pesar de la similitud estructural entre las dos citocinas

(Langrish y otros, 2005).

La regulación anormal de IL-12 y las poblaciones de células Th1 se ha asociado con muchas enfermedades mediadas por inmunidad, puesto que la neutralización de IL-12 por anticuerpos es efectiva para tratar modelos
5 de animal de soriasis, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus dependiente de insulina (de tipo 1), y uveítis (Leonard y otros, 1995; Hong y otros, 1999; Malfait y otros, 1998; Davidson y otros, 1998). Sin embargo, puesto que estos estudios fueron dirigidos a la subunidad p40 compartida, tanto la IL-12 como
10 la IL-23 fueron neutralizadas *in vivo*. Por lo tanto, no está claro si la IL-23 o la IL-12 median la enfermedad, o si es necesario que las dos citocinas sean inhibidas para suprimir la enfermedad. Estudios recientes han confirmado mediante ratones deficientes en IL-23p19 o neutralización de anticuerpo específica de IL-23, que la inhibición de IL-23 puede proveer un beneficio
15 equivalente a las estrategias anti-IL-12p40 (Cua y otros, 2003, Murphy y otros, 2003, Benson y otros, 2004). Por lo tanto, existe una evidencia creciente de la función específica de IL-23 en la enfermedad mediada por inmunidad. La neutralización de IL-23 sin inhibir las rutas de IL-12 podría ser entonces una terapia efectiva para la enfermedad mediada por inmunidad con un impacto
20 limitado sobre el importante mecanismo inmune de la defensa del hospedero. Esto representaría un mejoramiento significativo sobre las opciones terapéuticas actuales.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee anticuerpos aislados de mamífero, que incluye sin limitación de humano, que se unen a la subunidad p19 de IL-23, anticuerpos anti-IL-23p19 (referidos también como anticuerpos IL-23p19),
5 inmunoglobulinas, fragmentos, productos de corte y otras porciones y variantes especificadas de los mismos, así como también composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19, anticuerpos anti-idiotipo de IL-23p19, ácidos nucleicos codificadores o complementarios, vectores, células hospederas
10 composiciones, combinaciones, formulaciones, dispositivos, animales transgénicos, plantas transgénicas, y métodos de preparación y uso de los mismos.

En un aspecto, la presente invención provee moléculas de ácido nucleico aislado que comprenden, son complementarias, o hibridan con, un
15 polinucleótido que codifica anticuerpos anti-IL-23p19 específicos o anticuerpos anti-idiotipo, que comprende por lo menos una secuencia especificada, dominio, porción o variante de la misma. La presente invención también provee vectores recombinantes que comprenden dichas moléculas de ácido nucleico de anticuerpo anti-IL-23p19, células hospederas que contienen
20 dichos ácidos nucleicos y/o vectores recombinantes, así como también métodos de preparación y/o uso de dichos ácidos nucleicos de anticuerpo, vectores y/o células hospederas.

La presente invención también provee por lo menos un método

para expresar por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 o anticuerpo anti-idiotipo de IL-23p19, en una célula hospedera, que comprende cultivar una célula hospedera como la que aquí se describe, bajo condiciones en donde por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 es expresado en cantidades detectables y/o recuperables.

La presente invención también provee por lo menos una composición que comprende (a) un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo anti-IL-23p19 y/o el anticuerpo que se describe en la presente; y (b) un vehículo o diluyente adecuado y/o farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención también provee por lo menos un método o composición de anticuerpo anti-IL-23p19 para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva para modular o tratar por lo menos una condición relacionada con IL-23p19 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, y/o antes, durante o después de una condición relacionada, como se conoce y/o como se describe en la presente.

La presente invención también provee por lo menos una composición, dispositivo y/o método de suministro de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de acuerdo con la presente invención.

20 La presente invención también provee por lo menos un método o composición de anticuerpo anti-IL-23p19 para diagnosticar por lo menos una condición relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente y/o, antes, después, o durante una condición relacionada, como se

conoce y/o como se describe en la presente.

La presente invención también provee por lo menos una composición, dispositivo y/o método de suministro para la diagnosis de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de acuerdo con la presente invención.

5 También se provee un dispositivo médico que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 aislado de mamífero, en donde el dispositivo es adecuado para poner en contacto o para administrar el anticuerpo anti-IL-23p19, el anticuerpo anti-idiotípico de IL-23p19, la molécula de ácido nucleico, compuesto, proteína y/o composición.

10 También se provee un artículo de fabricación para uso farmacéutico o diagnostico en humanos, que comprende material de empaque y un recipiente que comprende una solución o una forma liofilizada de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 aislado de la presente invención. Opcionalmente el artículo de fabricación puede tener el recipiente como un
15 componente de un dispositivo o sistema de suministro.

Además, la presente invención provee cualquier invención aquí descrita.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

20

La figura 1A muestra que los anticuerpos IL-23p19 humanos se unen específicamente a hrlL-23 pero no a hrlL-12 ni al monómero hrp40. Se muestra que un anticuerpo anti-IL-12/IL-23 p40 se une a IL23, IL-12 y el

monómero p40.

La figura 1B muestra que los anticuerpos IL-23p19 humanos se unen a la IL-23 humana pero no a la IL-23 murina ni sus subunidades.

La figura 2 muestra la unión de IL-23 a dos de los anticuerpos IL-23p19 de la invención inmovilizados en placa.

La figura 3A muestra que los anticuerpos MOR04083 y MOR04190 bloquean la unión normal de IL-23/IL-23R.

La figura 3B muestra que los anticuerpos MOR04083 y MOR04190 no bloquean la unión normal de IL-23/IL-12 β 1.

La figura 3C muestra que los anticuerpos MOR04083, MOR04190 y MOR04217 no inhiben la unión de IL-12 a IL-2R β 1-Fc.

La figura 4 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR04083 y MOR04190 inhiben la fosforilación de STAT 3 mediada por hrIL-23.

La figura 5A muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR04083 y MOR04190 inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 recombinante.

La figura 5B muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR04083 y MOR04190 inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 nativa.

La figura 5C muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR04083 y MOR04190 inhiben la producción de IL-17 mediada por IL-23 nativa del mono cinomolgus.

La figura 6 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR04083 y MOR04190 no inhiben la producción de IFN γ mediada por hrIL-12.

Las figuras 7A-7C muestran que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR04083, MOR04190 y MOR04217 compiten cruzadamente uno con otro por la unión a hrIL-23.

La figura 8 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049, y 05053 inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 recombinante.

La figura 9 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049, y 05053 bloquean la invención normal de IL-23/IL-23R.

La figura 10 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención se unen específicamente a hrIL-23 pero no a hrIL-12 ni al monómero hrp40, comparable con el anticuerpo monoclonal murino anti-IL-23p19, mAb23A. Se muestra que el anticuerpo anti-IL-12/IL-23p40 mAb12A se une a IL-23, IL-12 y el monómero p40.

La figura 11A muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} bloquean la unión normal de IL-23/IL-23R.

La figura 11B muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} no bloquean la unión normal de IL-23/IL-12R β 1.

La figura 11C muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la

invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} no inhiben la unión de IL-12 a 12Rβ1-Fc.

La figura 12 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} no inhiben la producción de IFN_γ inducida por IL-12 en células NK92MI.

5 La figura 13 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 recombinante.

La figura 14 muestra que los anticuerpos de IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} inhiben la producción de IL-17 mediada por
10 hrIL-23 nativa.

La figura 15 muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} inhiben la producción de IL-17 mediada por IL-23 nativa de mono cinomolgus.

La figura 16A muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS}, y mAb23A, compiten con la unión de IL-23 a
15 mAb23A inmovilizado.

La figura 16B muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS}, y a un menor grado mAb23A, compiten con la unión de IL-23 al mAb 5040^{Q/EV} inmovilizado.

20 La figura 16C muestra que los anticuerpos IL-23p19 de la invención 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención, y el mAb23A, compiten con la unión de IL-23 a mAb 3759^{EQ/QS} inmovilizado.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee anticuerpos anti-IL-23p19 aislados, recombinantes y/o sintéticos, que incluyen, sin limitación, anticuerpos de mamífero (por ejemplo, anticuerpos humanos) y anticuerpos anti-idiotipo de IL-23p19 para los mismos, así como composiciones y moléculas de ácido nucleico codificadoras que comprenden por lo menos un polinucleótido que codifica por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 o anticuerpo anti-idiotipo. La presente invención incluye, además, sin limitación, métodos de preparación y uso de dichos ácidos nucleicos y anticuerpos y anticuerpos anti-idiotipo, que incluyen composiciones, métodos y dispositivos diagnósticos y terapéuticos.

Como se usa aquí, un "anticuerpo anti-IL-23p19", "anticuerpo IL-23p19", "porción de anticuerpo anti-IL-23p19" o "fragmento de anticuerpo anti-IL-23p19" y/o "variante de anticuerpo anti-IL-23p19" y similares, incluyen cualquier proteína o péptido que contiene una molécula que comprende por lo menos una porción de una molécula de inmunoglobulina, tal como por ejemplo, sin limitación, por lo menos una región determinante de complementariedad (CDR) de una cadena pesada o ligera o una porción de unión de ligando de la misma, una región variable de cadena pesada o cadena ligera, una región constante de cadena pesada o cadena ligera, una región de estructura, o cualquier porción de las mismas, o por lo menos una porción de un receptor o proteína de unión de IL-23, que puede ser incorporada en un anticuerpo de la presente invención. Dicho anticuerpo

opcionalmente también afecta un ligando específico, por ejemplo, sin limitación, dicho anticuerpo modula, disminuye, aumenta, antagoniza, agoniza, mitiga, alivia, bloquea, inhibe, suprime y/o impide por lo menos una actividad y/o unión de IL-23, o la actividad o unión del receptor de IL-23, *in vitro*, *in situ* y/o *in vivo*. Como un ejemplo no limitativo, un anticuerpo anti-IL-23p19
5 adecuado, una porción especificada o variante de la presente invención, se pueden unir por lo menos a una molécula de IL-23, o a porciones, variantes o dominios especificados de la misma. Un anticuerpo anti-IL-23p19, porción o variante especificada adecuada, opcionalmente también puede afectar por lo
10 menos una de la actividad o la función de IL-23p19, tal como por ejemplo, sin limitación, la síntesis de ARN, ADN o proteína, la liberación de IL-23, la señalización del receptor de IL-23, la separación de IL-23 de la membrana, la actividad de IL-23, la producción y/o síntesis de IL-23.

El término "anticuerpo" también abarca anticuerpos, fragmentos
15 de digestión, porciones y variantes especificadas de los mismos, incluyendo sin limitación miméticos de anticuerpo o que comprenden porciones de anticuerpo que imitan la estructura y/o función de un anticuerpo o fragmento o porción especificada del mismo, incluyendo sin limitación anticuerpos de una sola cadena, anticuerpos de un solo dominio, y fragmentos de los mismos.
20 Los fragmentos funcionales incluyen fragmentos de unión de antígeno que se unen a una IL-23p19 de humano. Por ejemplo, la invención abarca sin limitación fragmentos de anticuerpo capaces de unirse a IL-23p19 o a porciones de la misma, incluyendo sin limitación fragmentos Fab (por ejemplo

por digestión de papaína), Fab' (por ejemplo por digestión de pepsina y reducción parcial) y F(ab')₂ (por ejemplo por digestión de pepsina), facb (por ejemplo por digestión de plasmina), pFc' (por ejemplo por digestión de pepsina o plasmina), Fd (por ejemplo por digestión de pepsina, reducción parcial y reagregación), Fv o scFv (por ejemplo por técnicas de biología molecular) (véase, por ejemplo, Colligan, "Immunology", *supra*).

Estos fragmentos se pueden producir por medio de corte enzimático o técnicas sintéticas o recombinantes, como se conoce en la técnica y se describe aquí. Los anticuerpos se pueden producir también en una variedad de formas truncadas que usan genes de anticuerpo en los cuales se han introducido uno o más codones de detención en dirección 5' del sitio de detención natural. Por ejemplo, se puede diseñar un gen de combinación que codifica una porción de cadena pesada de F(ab')₂ para que incluya secuencias de ADN que codifican el dominio CH₁ y/o la región de gozne de la cadena pesada. Las diferentes porciones de anticuerpos se pueden unir entre sí químicamente por técnicas convencionales, o se pueden preparar como una proteína contigua usando técnicas de ingeniería genética.

El término "anticuerpo humano", como se usa aquí, incluye anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de, o muy coincidentes con, secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácido no codificados por secuencias de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de

sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*). De esta manera, como se usa aquí, el término "anticuerpo humano" se refiere a un anticuerpo en el cual sustancialmente cada parte de la proteína (por ejemplo CDR, estructura, dominios C_L , C_H (por ejemplo C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}), gozne, (V_L , V_H)) es

5 sustancialmente similar a un anticuerpo humano de línea germinal. Los anticuerpos humanos se han clasificado basándose en sus similitudes de secuencias de aminoácidos; véase por ejemplo <http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>. De esta manera, se puede elegir un anticuerpo con una secuencia lineal similar como un molde para crear

10 "anticuerpos humanizados", usando una búsqueda de similitud de secuencias.

La "humanización" (llamada también reconfiguración o injerto de CDR) es ahora una técnica bien establecida para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales (mAbs) de fuentes xenogénicas (comúnmente roedores), y para mejorar las funciones efectoras (ADCC,

15 activación de complemento, unión de C1q). El mAb modificado se construye por ingeniería genética usando las técnicas de biología molecular; sin embargo, el simple injerto de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de roedor en las estructuras humanas, frecuentemente produce pérdida de la afinidad de unión y/o la especificidad

20 del mAb original. Para humanizar un anticuerpo, el diseño del anticuerpo humanizado incluye variaciones tales como sustituciones de aminoácido conservativas en residuos de las CDRs, y resustitución de residuos del mAb de roedor en las regiones de estructura humana (retromutaciones). Las

posiciones se pueden discernir o identificar por comparación de secuencias para análisis estructural, o por análisis de un modelo de homología de la estructura 3D de las regiones variables. El proceso de maduración de afinidad ha usado más recientemente colecciones de fago para variar los aminoácidos en posiciones elegidas. Similarmente, se han usado muchos enfoques para elegir las estructuras humanas más adecuadas en las cuales injertar las CDR's de roedor. Conforme aumentan los conjuntos de datos de los parámetros conocidos para las estructuras de anticuerpo, aumenta la sofisticación y refinación de estas técnicas. Se pueden usar secuencias de consenso o líneas germinales de un solo anticuerpo o fragmentos de las secuencias de estructura, dentro de cada región variable de cadena ligera o pesada de varios mAbs humanos diferentes. Otro enfoque de humanización es modificar solo los residuos de superficie de la secuencia de roedor con los residuos más comunes encontrados en los mAbs humanos, y ha sido llamado "revestimiento" o "chapeado". Se describen secuencias de Ig humana, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.kabatdatabase.com/top.html; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.appliedbiosystems.com; www.biodesign.com; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s; Kabat y otros, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health (1983), cada una incorporada completamente como referencia. A menudo, el anticuerpo humano o humanizado es sustancialmente no inmunogénico en los humanos.

Similarmente, los anticuerpos designados de primate (mono, mandril, chimpancé, etc.), roedor (ratón, rata, conejo, conejillo de Indias, hámster y similares), y otros mamíferos, designan tales anticuerpos específicos de especie, subgénero, género, subfamilia y familia. Además, los anticuerpos quiméricos pueden incluir cualquier combinación de los anteriores. Tales cambios o variaciones opcional y preferiblemente retienen o reducen la inmunogenicidad en los humanos u otras especies con respecto a los anticuerpos no modificados. De esta manera, un anticuerpo humano es distinto de un anticuerpo quimérico o humanizado.

10 Se indica que un anticuerpo humano puede ser producido por un animal no humano, o célula procariótica o eucariótica, capaz de expresar genes funcionalmente reordenados de inmunoglobulina humana (por ejemplo la cadena pesada y/o la cadena ligera). Además, cuando un anticuerpo humano es un anticuerpo de una sola cadena o un solo dominio, puede comprender un péptido enlazador que no se encuentra en los anticuerpos humanos nativos. Por ejemplo, un Fv puede comprender un péptido enlazador, por ejemplo de unos dos a ocho residuos de glicina u otros residuos de aminoácido, que conecta la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera. Tales péptidos enlazadores se
15
20 consideran de origen humano.

También se pueden usar anticuerpos biespecíficos, heteroespecíficos, heteroconjugados o similares que son anticuerpos monoclonales, preferiblemente humanos o humanizados, que tienen

especificidades de unión por lo menos para dos antígenos diferentes. En el presente caso, una de las especificidades de unión es por lo menos para una subunidad de proteína IL-23p19, la otra es para cualquier otro antígeno. Los métodos para hacer anticuerpos biespecíficos son conocidos.

- 5 Tradicionalmente, la producción recombinante de anticuerpos biespecíficos se basa en la coexpresión de dos pares de cadena pesada-cadena ligera de inmunoglobulina, en donde las dos cadenas pesadas tienen diferentes especificidades (Milsen y Cuello, *Nature* 305:537 (1983)). Debido a la distribución aleatoria de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina,
- 10 estos hibridomas (cuadromas) producen una mezcla potencial de 10 moléculas de anticuerpo diferentes, de las cuales solo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta normalmente se hace por medio de varios pasos de cromatografía de afinidad. Se describen procedimientos similares, por ejemplo, en WO 93/08829; patentes de EE. UU.
- 15 Nos. 6210668, 6193967, 6132992, 6106833, 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706, 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker y otros, *EMBO J.* 10:3655 (1991), Suresh y otros, *Methods in Enzymology* 121:210 (1986), cada una incorporada en la
- 20 presente como referencia en su totalidad.

Los anticuerpos anti-IL-23p19 útiles en los métodos y composiciones de la presente invención, se pueden caracterizar opcionalmente por alta afinidad de unión a IL-23p19, y opcional y

preferiblemente tienen baja toxicidad. En particular, en la presente invención es útil un anticuerpo, fragmento o variante especificado de la invención, en el cual los componentes individuales tales como la región variable, la región constante y la estructura, individual y/o colectivamente, opcional y

5 preferiblemente, poseen baja inmunogenicidad. Los anticuerpos que se pueden usar en la invención se caracterizan opcionalmente por su capacidad para el tratamiento de pacientes durante períodos prolongados, con alivio mensurable de los síntomas y toxicidad baja y/o aceptable. La inmunogenicidad baja o aceptable y/o la alta afinidad, así como también otras

10 propiedades adecuadas, pueden contribuir a los resultados terapéuticos logrados. La "inmunogenicidad baja" se define aquí como la incidencia de valores titulables de anticuerpos para el anticuerpo anti-IL-23p19 en los pacientes tratados con anticuerpo anti-IL-23p19, en menos de 25% de los pacientes tratados, de preferencia en menos de 10% de los pacientes

15 tratados, con la dosis recomendada para el curso de terapia recomendado durante el periodo de tratamiento.

Los ácidos nucleicos aislados de la presente invención se pueden usar para producir por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 o variante especificada del mismo, que se puede usar para medir o efectuar en

20 una célula, tejido, órgano o animal (incluyendo mamíferos y humanos), el diagnóstico, monitoreo, modulación, tratamiento, alivio, ayuda en la prevención de incidencia, o reducción de los síntomas de por lo menos una condición relacionada con IL-23, seleccionada sin limitación de por lo menos

uno de: un trastorno o enfermedad inmune, un trastorno o enfermedad cardiovascular, un trastorno o enfermedad infecciosa, maligna y/o neurológica, u otra condición relacionada con IL-23 conocida o especificada.

5 Tal método puede comprender administrar una cantidad efectiva de una composición o una composición farmacéutica que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento, alivio, prevención o reducción de síntomas, efectos o mecanismos. La cantidad efectiva puede comprender una cantidad de aproximadamente 0.001 mg/kg a 500 mg/kg por
10 administración única (por ejemplo bolo), múltiple o continua, o para obtener una concentración sérica de 0.01-5000 µg/ml en el suero por administración única, múltiple o continua, o cualquier escala o valor efectivo dentro de la misma, como se hace y se determina usando los métodos conocidos que se describen aquí o se conocen en las técnicas relevantes.

15

Anticuerpos de la presente invención –Producción y generación

Por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención puede ser producido opcionalmente por una línea celular, una línea celular mixta, una célula inmortalizada o una población clonal de células
20 inmortalizadas, como es bien conocido; véase, por ejemplo, Ausubel y otros, ed. "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1987-2001); Sambrook y otros, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2ª edición, Cold Spring Harbor, Nueva York (1989); Harlow y Lane,

"Antibodies, a Laboratory Manual", Cold Spring Harbor, Nueva York (1989); Colligan y otros, editores, "Current Protocols in Immunology", John Wiley & Sons Inc., Nueva York (1994-2001); Colligan y otros, "Current Protocols in Protein Science", John Wiley & Sons, Nueva York (1997-2001), cada una
 5 incorporada aquí completamente como referencia.

Los anticuerpos que son específicos para las proteínas IL-23p19 humanas o fragmentos de las mismas, se pueden obtener de colecciones de anticuerpos humanos recombinantes usando un antígeno adecuado, tal como una proteína IL-23p19 aislada y/o una porción de la misma (incluyendo
 10 moléculas sintéticas tales como péptidos sintéticos). Se pueden desarrollar similarmente otros anticuerpos específicos o generales que incluyen, sin limitación, anticuerpos de mamífero. La preparación de antígenos inmunogénicos y el aislamiento de anticuerpos de colecciones humanas se pueden realizar usando cualquier técnica adecuada.

15 En un enfoque, un anticuerpo recombinante se obtiene por despliegue de fago usando colecciones de anticuerpo (Hoogenboom H R., "Overview of antibody phage-display technology and its applications" *Methods in Molecular Biology* 178:1-37, 2002). En un enfoque preferido, un Fab recombinante humano se aísla de la colección HuCal Gold™ desarrollada por
 20 MorphoSys, AG (Kretzschmar, 2002), mejorada subsiguientemente en su actividad por diversificación de casete de CDR (Knappik y otros, 2000; Krebs y otros, 2001).

Los anticuerpos humanos recombinantes recuperados de las

colecciones de despliegue de fago se pueden manipular por ingeniería para reemplazar ciertos residuos con aminoácidos específicos correspondientes a las secuencias de anticuerpo humano de consenso o específicas. Estas secuencias se identifican por medio de comparaciones en bases de datos de anticuerpos humanos conocidos de línea germinal o reacomodados.

- Secuencias de Ig humana conocidas se exponen por ejemplo en
- www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast;
 www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php;
 www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat;
 10 www.imgt.cines.fr.8104/; www.biochem.unizh.ch/antibody/index.html;
 www.sciquest.com; www.abcam.com;
 www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;
 www.public.iastate.edu/~pedro/research~tools.html;
 www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm;
 15 www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab;
 www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html;
 mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com;
 pathbox. wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com;
 www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody;
 20 www.m.ehime~u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com;
 www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org;
 baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www. recab.uni-
 hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk;

www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; <http://www.bioinf.org.uk/abs>;
antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s;
www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html;
www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html;

- 5 www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html;
www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; Kabat y otros, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health (1983), cada una incorporada en la presente como referencia en su totalidad.

10 Tales secuencias de aminoácidos reemplazados se pueden usar para reducir la inmunogenicidad o reducir, aumentar o modificar la unión, afinidad, índice de activación, índice de inactivación, avidez, especificidad, vida media o cualquier otra característica adecuada, como es conocido en la técnica. En general, los residuos de CDR están directa y muy sustancialmente implicados en la afectación de la unión del antígeno.

15 Opcionalmente los anticuerpos humanos se pueden modificar por ingeniería con retención de alta afinidad por el antígeno y otras propiedades biológicas favorables. Para lograr este objetivo, opcionalmente los anticuerpos humanos se pueden preparar por medio de un procedimiento de análisis de las secuencias parentales y varios productos conceptuales
 20 modificados por ingeniería, usando modelos tridimensionales de las secuencias parentales, modificadas por ingeniería y humanas. Los modelos tridimensionales de inmunoglobulina están comúnmente disponibles y son familiares para el experto en la materia. Están disponibles programas de

computadora que ilustran y presentan visualmente las probables estructuras conformacionales tridimensionales de secuencias de inmunoglobulina candidatas seleccionadas. La inspección de estas presentaciones permite el análisis de la función probable de los residuos en el funcionamiento de la

5 secuencia de inmunoglobulina candidata, esto es, el análisis de residuos que afectan la capacidad de la inmunoglobulina candidata para unirse a su antígeno. De esta manera, se pueden seleccionar y combinar residuos de las secuencias humanas parentales y de referencia, a fin de obtener la característica deseada del anticuerpo, por ejemplo la afinidad por el antígeno

10 objetivo. Alternativamente o adicionalmente a los procedimientos anteriores, la manipulación por ingeniería se puede hacer empíricamente mediante diversificación de casete de CDR y selección de la actividad deseada, como se describe en el sistema MorphoSys HuCaL (Knappik y otros, 2000; Krebs y otros, 2001).

15 Además, el anticuerpo IL-23p19 de la presente invención puede comprender una estructura de cadena ligera de línea germinal humana. En modalidades particulares, la secuencia de línea germinal de cadena ligera se selecciona de secuencias VK humanas que incluyen, sin limitación, A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3,

20 L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4, y O8. En algunas modalidades, esta estructura de línea germinal humana de cadena ligera se selecciona de V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22,

V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4, y V5-6. Véase PCT WO 2005/005604 para una descripción de las diferentes secuencias de línea germinal.

5 En otras modalidades, el anticuerpo de IL-23 de la presente invención puede comprender una estructura de cadena pesada de línea germinal humana. En modalidades particulares, esta estructura de línea germinal humana de cadena pesada se selecciona de VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-10 70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1, y VH7-81. Véase PCT WO 2005/005604 para una descripción de las diferentes secuencias de línea 15 germinal.

 En modalidades particulares, la región variable de cadena ligera y/o la región variable de cadena pesada comprenden una región de estructura o por lo menos una porción de una región de estructura (por ejemplo, que contiene 2 o 3 subregiones, tales como FR2 y FR3). En algunas modalidades, 20 por lo menos FRL1, FRL2, FRL3, o FRL4, es completamente humana. En otras modalidades, por lo menos FRH1, FRH2, FRH3, o FRH4, es completamente humana. En algunas modalidades, por lo menos FRL1, FRL2, FRL3, o FRL4, es una secuencia de línea germinal (por ejemplo, línea

germinal humana), o comprende secuencias de consenso humanas para la estructura particular (disponibles fácilmente de las fuentes de secuencias de Ig humana conocidas, anteriormente descritas). En otras modalidades, por lo menos FRH1, FRH2, FRH3, o FRH4, es una secuencia de línea germinal (por ejemplo, línea germinal humana), o comprende secuencias de consenso humanas para la estructura particular. En modalidades preferidas, la región de estructura es una región de estructura humana.

La modificación por ingeniería de los anticuerpos de la presente invención se puede realizar usando cualquier método conocido, por ejemplo, sin limitación, los que describen Winter (Jones y otros, *Nature* 321:522 (1986); Riechmann y otros; *Nature* 332: 323 (1988); Verhoeven y otros, *Science* 239:1534 (1988), Sims y otros, *J. Immunol.* 151:2296 (1993); Chothia y Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901 (1987), Carter y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:4285 (1992); Presta y otros, *J. Immunol.* 151:2623 (1993), patentes de EE. UU. Nos: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5,766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; 4816567, PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, cada una de las cuales se incorpora aquí completamente como referencia, incluyendo las referencias ahí citadas.

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región Fc alterada (por ejemplo, mutada). Por ejemplo, en algunas modalidades la

región Fc se ha alterado para reducir o aumentar las funciones efectoras del anticuerpo. En algunas modalidades, la región Fc es un isotipo seleccionado de IgM, IgA, IgG, IgE, u otro isotipo.

- Alternativa o adicionalmente, puede ser de utilidad combinar
- 5 modificaciones de aminoácido con una o más modificaciones de aminoácido adicionales que alteran la unión de C1q y/o la función de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de la región Fc de una molécula de unión de IL-23p19. El polipéptido de unión de interés particular puede ser uno que se una a C1q y que exhiba citotoxicidad dependiente del complemento.
- 10 Los polipéptidos con actividad de unión de C1q preexistente, que opcionalmente también tienen la capacidad de mediar la CTC, pueden ser modificados para incrementar una de estas actividades o las dos. Las modificaciones de aminoácido que alteran C1q y/o modifican su función de citotoxicidad dependiente del complemento, se describen por ejemplo en WO
- 15 0042072, que se incorpora aquí como referencia.

- Como se describió arriba, se puede diseñar una región Fc del anticuerpo IL-23p19 de la presente invención, con una función efectora alterada, por ejemplo, modificando la unión de C1q y/o la unión de FcγR, y cambiando así la actividad de CDC y/o la actividad de ADCC. Las “funciones
- 20 efectoras” son las responsables de activar o disminuir una actividad biológica (por ejemplo en un sujeto). Los ejemplos de funciones efectoras incluyen, sin limitación: unión de C1q; citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); unión del receptor de Fc; citotoxicidad mediada por célula dependiente de

anticuerpo (ADCC); fagocitosis; regulación negativa de receptores de superficie celular (por ejemplo receptor de células B; BCR), etc. Tales funciones efectoras pueden requerir que la región Fc sea combinada con un dominio de unión (por ejemplo, un dominio variable de anticuerpo), y se pueden determinar usando varias pruebas (por ejemplo, pruebas de unión de Fc, pruebas de ADCC, pruebas de CDC, etc.).

Por ejemplo, se puede generar una región Fc variante del anticuerpo IL-23P19, con unión de C1q mejorada y unión de FcγRIII mejorada (por ejemplo, que tenga tanto actividad ADCC mejorada como actividad CDC mejorada). Alternativamente, si se desea reducir o suprimir la función efectora, se puede construir por ingeniería una región Fc variante con actividad CDC reducida y/o actividad ADCC reducida. En otras modalidades, se puede aumentar solo una de estas actividades y opcionalmente también se puede reducir la otra actividad (por ejemplo, para generar una región Fc variante con actividad ADCC mejorada pero actividad CDC reducida, y viceversa).

También se pueden introducir y manipular por ingeniería mutaciones de Fc para alterar su interacción con el receptor de Fc neonatal (FcRn) y mejorar sus propiedades farmacocinéticas. Se ha descrito una colección de variantes de Fc humana con unión mejorada al FcRn (Shields y otros, 2001, "High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR", *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604).

Otro tipo de sustitución de aminoácido sirve para alterar el patrón de glicosilación de la región Fc del anticuerpo IL-23p19. La glicosilación de una región Fc normalmente es N-enlazada u O-enlazada. N-enlazada se refiere a la unión de la porción de carbohidrato a la cadena lateral de un residuo de asparagina. La glicosilación O-enlazada se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa, o xilosa a un hidroxiaminoácido, muy comúnmente serina o treonina, aunque también se puede usar 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina. Las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática de la porción de carbohidrato a las secuencias de péptido de cadena lateral de asparagina, son asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, en donde X es cualquier aminoácido excepto prolina. De esta manera, la presencia de cualquiera de estas secuencias de péptido en un polipéptido crea un sitio de glicosilación potencial.

El patrón de glicosilación se puede alterar, por ejemplo, suprimiendo uno o más sitios de glicosilación encontrados en el polipéptido, y/o añadiendo uno o más sitios de glicosilación que no están presentes en el polipéptido. La adición de sitios de glicosilación a la región Fc de un anticuerpo IL-23p19, se realiza convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos de modo que contenga una o más de las secuencias de tripéptido anteriormente descritas (para sitios de glicosilación N-enlazados). Una variante de glicosilación ejemplar tiene una sustitución de aminoácido del residuo Asn 297 de la cadena pesada. La alteración también se puede hacer mediante la adición o sustitución de uno o más residuos de serina o treonina a

la secuencia del polipéptido original (para sitios de glicosilación O-enlazados). Adicionalmente un cambio de Asn 297 a Ala puede remover uno de los sitios de glicosilación.

En algunas modalidades, el anticuerpo IL-23p19 de la presente
5 invención se expresa en células que expresan beta-(1,4)-N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnT III), de modo que GnT III añade GlcNAc al anticuerpo IL-23p19. Unos métodos para producir anticuerpos de esta forma se provee en WO/9954342, WO/03011878, publicación de patente 20030003097A1, y Umana y otros, *Nature Biotechnology*, 17:176-180, Feb.
10 1999.

Usando colecciones de despliegue de péptidos se puede lograr convenientemente el examen y selección de anticuerpos para unión específica a proteínas o fragmentos similares. Este método incluye el examen de grandes colecciones de péptidos para seleccionar miembros individuales que
15 tienen la función o estructura deseada. Es bien conocida en la técnica la selección de anticuerpos de colecciones de despliegue de péptidos. Las secuencias de péptidos desplegados pueden ser de 3 a 5000 o más aminoácidos de longitud, frecuentemente de 5-100 aminoácidos de longitud, y a menudo de 8 a 25 aminoácidos de longitud, aproximadamente. Además de
20 los métodos de síntesis química directa para generar colecciones de péptidos, se han descrito varios métodos de ADN recombinante. Un tipo incluye el despliegue de una secuencia de péptido sobre la superficie de un bacteriófago o célula. Cada bacteriófago o célula contiene la secuencia de nucleótidos que

codifica la secuencia de péptido desplegada particular. Tales métodos se describen en las publicaciones de patente de PCT Nos. 91/17271, 91/18980, 91/19818 y 93/08278.

Otros sistemas para generar colecciones de péptidos tienen
 5 aspectos tanto de síntesis química *in vitro* como de métodos recombinantes. Véanse las publicaciones de patente de PCT Nos. 92/05258, 92/14843, y 96/19256. Véanse también las patentes de EE. UU. Nos. 5,658,754; y 5,643,768. Están disponibles comercialmente colecciones de despliegue de péptidos, vectores y equipos de selección de proveedores tales como
 10 Invitrogen (Carlsbad, California) y Cambridge Antibody Technologies (Cambridge, Reino Unido). Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. Nos. 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, adjudicadas a Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, adjudicadas a Dyax, 5427908, 5580717,
 15 adjudicadas a Affymax; 5885793, adjudicada a Cambridge Antibody Technologies; 5750373, adjudicada a Genentech; 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, adjudicadas a Xoma, Colligan, *supra*; Ausubel, *supra*; o Sambrook, *supra*.

Los anticuerpos de la presente invención también se pueden
 20 preparar usando por lo menos un ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-IL-23p19, para proveer animales o mamíferos transgénicos, tales como cabras, vacas, caballos, ovejas, conejos, y similares, que producen tales anticuerpos en su leche. Estos animales se pueden proveer usando los

métodos conocidos. Véanse, por ejemplo, sin limitación, las patentes de EE. UU. Nos. 5,827,690; 5,849,992; 4,873,316; 5,849,992; 5,994,616; 5,565,362; 5,304,489, y similares, cada una de las cuales se incorpora aquí completamente como referencia.

5 Adicionalmente, los anticuerpos de la presente invención se pueden preparar usando por lo menos un ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-IL-23p19 para proveer plantas y células vegetales cultivadas transgénicas (por ejemplo, sin limitación, tabaco y maíz) que producen tales anticuerpos, porciones o variantes especificadas, en partes de las plantas o
10 en células cultivadas de las mismas. Como un ejemplo no limitativo, se han usado exitosamente hojas de tabaco transgénico que expresan proteínas recombinantes para proveer grandes cantidades de proteínas recombinantes, por ejemplo usando un promotor inducible. Véase por ejemplo Cramer y otros, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 240:95-118 (1999) y las referencias ahí
15 citadas. También se ha usado maíz transgénico para expresar proteínas de mamífero en producción comercial, con actividades biológicas equivalentes a las producidas en otros sistemas recombinantes o purificadas de fuentes naturales. Véase por ejemplo Hood y otros, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 464:127-147 (1999) y referencias ahí citadas. También se han producido anticuerpos
20 en grandes cantidades en semillas de plantas transgénicas, incluyendo fragmentos de anticuerpo, tales como anticuerpos de una sola cadena (scFv's), que incluyen semillas de tabaco y tubérculos de papa. Véase, por ejemplo, Conrad y otros, *Plant Mol. Biol.* 38:101-109 (1998) y las referencias

ahí citadas. De esta manera, los anticuerpos de la presente invención también se pueden producir usando plantas transgénicas de acuerdo con los métodos conocidos. Véase también, por ejemplo, Fischer y otros, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 30:99-108 (octubre de 1999); Ma y otros, *Trends Biotechnol.* 13:522-7 (1995); Ma y otros, *Plant Physiol.* 109:341-6 (1995); Whitelam y otros, *Biochem. Soc. Trans.* 22:940-944 (1994); y referencias ahí citadas.

Los anticuerpos de la invención se pueden unir a IL-23p19 humana con una amplia escala de afinidades (K_D). En una modalidad preferida, por lo menos un mAb de la presente invención puede unirse opcionalmente a IL-23p19 humana con alta afinidad. Por ejemplo, un mAb humano u otro mAb se puede unir a la IL-23p19 humana con una K_D igual o menor a aproximadamente 10^{-7} M, por ejemplo, sin limitación, 0.1-9.9 (o cualquier escala o valor en ese intervalo) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 10^{-14} , 10^{-15} , o cualquier escala o valor en ese intervalo, determinada por resonancia de plasmón superficial o el método Kinexa, según lo practican los expertos en la materia. En una modalidad, los anticuerpos de la invención se unen a la IL-23p19 humana con una K_D entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4400 pM.

La afinidad o avidez de un anticuerpo por un antígeno se puede determinar experimentalmente usando cualquier método adecuado (véase por ejemplo Berzofsky y otros, "Antibody-Antigen Interactions", en "Fundamental Immunology", Paul W.E., ed. Raven Press, Nueva York, Nueva York (1984); Kuby Janis "Immunology", W.H. Freeman and Company, Nueva York, Nueva

York (1992); y métodos ahí descritos). La afinidad medida de una interacción particular anticuerpo-antígeno puede variar si se mide bajo diferentes condiciones (por ejemplo concentración de sal, pH). De esta manera, las mediciones de afinidad y otros parámetros de unión de antígeno (por ejemplo

5 K_D , K_a , K_d) se hacen preferiblemente con soluciones normalizadas de anticuerpo y antígeno y un amortiguador normalizado como el que aquí se describe.

Se pueden hacer pruebas competitivas con el anticuerpo de la presente invención para determinar qué proteínas, anticuerpos y otros

10 antagonistas compiten por la unión a IL-23p19 con el anticuerpo de la presente invención, y/o comparten la región de epítipo. Estas pruebas, como sabe el experto en la materia, evalúan la competencia entre antagonistas o ligandos por un número limitado de sitios de unión sobre una proteína, por ejemplo p19. La proteína y/o anticuerpo se inmoviliza o insolubiliza antes o

15 después de la competencia, y la muestra enlazada a la subunidad p19 se separa de la muestra no enlazada, por ejemplo, por decantación (cuando la proteína/anticuerpo se insolubilizó previamente), o por centrifugación (cuando la proteína/anticuerpo se precipitó después de la reacción de competencia). También, la unión competitiva se puede determinar analizando si la función se

20 altera por la unión o falta de unión del anticuerpo a la proteína, por ejemplo si la molécula de anticuerpo inhibe o potencia la actividad enzimática, por ejemplo, de una marca. Se puede usar ELISA y otras pruebas funcionales, como es muy conocido.

Algunas modalidades de los anticuerpos anti-IL-23p19 de la invención tienen las secuencias mostradas en los cuadros de secuencias que se dan más abajo. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL23p19 de la invención tiene una de las secuencias CDR1 de cadena ligera de SEQ ID Nos: 46-51; una de las secuencias CDR2 de cadena ligera de SEQ ID Nos: 52-57; una de las secuencias CDR3 de cadena ligera de SEQ ID Nos: 58-79; una de las secuencias CDR1 de cadena pesada de SEQ ID Nos: 1-6; una de las secuencias CDR2 de cadena pesada de SEQ ID Nos: 7-39 y 146; y/o una de las secuencias CDR3 de cadena pesada de SEQ ID Nos: 40-45.

10

Moléculas de ácido nucleico

Usando la información provista en la presente, por ejemplo, las secuencias de nucleótidos que codifican por lo menos 70-100% de los aminoácidos contiguos de por lo menos una de las regiones variables de cadena ligera de los anticuerpos de la invención (por ejemplo, las SEQ ID NOS: 136-138 y 142-144), y por lo menos una de las regiones variables de cadena pesada de los anticuerpos de la invención (por ejemplo, las SEQ ID NOS: 133-135 y 139-141), fragmentos especificados, variantes o secuencias de consenso de las mismas, o un vector depositado que comprende por lo menos una de estas secuencias, se puede obtener una molécula de ácido nucleico de la presente invención que codifica por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, usando los métodos aquí descritos o los que se conocen en la técnica.

20

Las moléculas de ácido nucleico de la presente invención pueden estar en la forma de ARN, por ejemplo ARNm, ARNhn, ARNt o cualquier otra forma, o en la forma de ADN, incluyendo sin limitación ADNc y ADN genómico obtenido por clonación o producción sintética o cualquier combinación de las mismas. El ADN puede ser de triple cadena, de doble cadena o de una sola cadena, o cualquier combinación de las mismas. Cualquier porción de por lo menos una cadena del ADN o ARN puede ser la cadena codificadora, también conocida como la cadena de sentido, o puede ser la cadena no codificadora, también referida como la cadena de antisentido.

Las moléculas de ácido nucleico aislado de la presente invención pueden incluir moléculas de ácido nucleico que comprenden un marco de lectura abierto (ORF), opcionalmente con uno o más intrones, por ejemplo, sin limitación, por lo menos una porción especificada de por lo menos una CDR como CDR1, CDR2 y/o CDR3 de por lo menos una cadena ligera (SEQ ID NOS: 46-51, 52-57, o 58-79) o por lo menos una cadena pesada (SEQ ID NOS: 1-6, 7-39, o 40-45); moléculas de ácido nucleico que comprenden la secuencia codificadora para un anticuerpo anti-IL-23p19 o la región variable (por ejemplo las regiones variables de cadena ligera de las SEQ ID NOS: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 y 128-132, y las regiones variables de cadena pesada de las SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 y 147); y moléculas de ácido nucleico que comprenden una secuencia de nucleótidos sustancialmente diferente de las anteriormente descritas pero que, debido a la

degeneración del código genético, todavía codifican por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 como se describe aquí y/o se conoce en la técnica. Desde luego, el código genético es muy conocido. De esta manera, sería de rutina para el experto en la materia generar tales variantes degeneradas de

5 ácido nucleico que codifican los anticuerpos anti-IL-23p19 específicos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Ausubel y otros, *supra*; y tales variantes de ácido nucleico se incluyen en la presente invención.

Como se indica aquí, las moléculas de ácido nucleico de la presente invención que comprenden un ácido nucleico que codifica un

10 anticuerpo anti-IL-23p19, pueden incluir sin limitación aquellas que codifican la secuencia de aminoácidos de un fragmento de anticuerpo, por sí sola; la secuencia codificadora de todo el anticuerpo o una porción de la misma; la secuencia codificadora de un anticuerpo, fragmento o porción, así como también secuencias adicionales tales como la secuencia codificadora de por lo

15 menos una guía de señal o péptido de fusión, con o sin las secuencias codificadoras adicionales anteriormente mencionadas, tales como: por lo menos un intrón, junto con secuencias no codificadoras adicionales, incluyendo sin limitación secuencias 5' y 3' no codificadoras, tales como las secuencias transcritas no traducidas que tienen una función en la

20 transcripción, procesamiento de ARNm, incluyendo señales de empalme y poliadenilación (por ejemplo unión de ribosoma y estabilidad de ARNm); una secuencia codificadora adicional que codifica aminoácidos adicionales como los que proveen funcionalidades adicionales. De esta manera, la secuencia

que codifica un anticuerpo se puede fusionar con una secuencia marcadora, por ejemplo una secuencia que codifica un péptido que facilita la purificación del anticuerpo fusionado que comprende un fragmento o porción de anticuerpo.

5

Polinucleótidos que hibridan selectivamente con un polinucleótido como el que se describe en la presente

La presente invención provee ácidos nucleicos aislados que hibridan bajo condiciones de hibridación selectivas con un polinucleótido que se describe en la presente. Así, los polinucleótidos de esta modalidad se pueden usar para aislar, detectar y/o cuantificar ácidos nucleicos que comprenden dichos polinucleótidos. Por ejemplo, los polinucleótidos de la presente invención se pueden usar para identificar, aislar o amplificar clonas de longitud parcial o total en una colección depositada. En algunas 10 modalidades, los polinucleótidos son secuencias genómicas o de ADNc aisladas, o complementarias de otra forma a un ADNc de una colección de ácido nucleico de humano o mamífero. 15

Preferiblemente, la colección de ADNc comprende secuencias de longitud por lo menos 80% completa, preferiblemente por lo menos 85% o 20 90% completa, y muy preferiblemente de longitud por lo menos 95% completa. Las colecciones de ADNc pueden ser normalizadas para aumentar la representación de secuencias raras. Típicamente, pero no exclusivamente, se emplean condiciones de hibridación de severidad baja o moderada con

secuencias que tienen una identidad de secuencia reducida con respecto a secuencias complementarias. Se pueden emplear opcionalmente condiciones de severidad moderada y alta para secuencias de identidad mayor. Las condiciones de baja severidad permiten la hibridación selectiva de secuencias que tienen aproximadamente 70% de identidad de secuencia y se pueden emplear para identificar secuencias ortólogas o parálogas.

Opcionalmente, los polinucleótidos de esta invención codificarán por lo menos una porción de un anticuerpo codificado por los polinucleótidos que se describen en la presente. Los polinucleótidos de esta invención abarcan secuencias de ácido nucleico que se pueden emplear para hibridación selectiva con un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la presente invención. Véase, por ejemplo, Ausubel, *supra*; Colligan, *supra*, cada una incorporada completamente como referencia.

15 Construcción de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos aislados de la presente invención se pueden hacer usando (a) métodos recombinantes, (b) técnicas sintéticas, (c) técnicas de purificación, y/o (d) combinaciones de los mismos, como es bien conocido en la técnica.

20 Convenientemente, los ácidos nucleicos pueden comprender secuencias además del polinucleótido de la presente invención. Por ejemplo, se puede insertar en el ácido nucleico un sitio de clonación múltiple que comprende uno o más sitios de restricción de endonucleasa para ayudar al

aislamiento del polinucleótido. También se pueden insertar secuencias traducibles para ayudar a aislar el polinucleótido traducido de la presente invención. Por ejemplo, una secuencia marcadora de hexa-histidina provee un medio conveniente para purificar las proteínas de la presente invención. El

5 ácido nucleico de la presente invención, excluyendo la secuencia codificadora, es opcionalmente un vector, adaptador, o enlazador para clonación y/o expresión de un polinucleótido de la presente invención.

Para optimizar su función en la clonación y/o expresión, para ayudar al aislamiento del polinucleótido, o para mejorar la introducción del

10 polinucleótido en una célula, se pueden añadir secuencias adicionales a dichas secuencias de clonación y/o expresión. El uso de vectores de clonación, vectores de expresión, adaptadores y enlazadores es bien conocido (véase, por ejemplo, Ausubel, *supra*; o Sambrook, *supra*).

15 Métodos recombinantes para construir ácidos nucleicos

Las composiciones de ácido nucleico aislado de esta invención, tales como ARN, ADNc, ADN genómico, o cualquier combinación de los mismos, se pueden obtener de fuentes biológicas usando cualquier metodología de clonación conocida para el experto en la materia. En algunas

20 modalidades se usan sondas de oligonucleótido que hibridan selectivamente bajo condiciones severas con los polinucleótidos de la presente invención, para identificar la secuencia deseada en una colección de ADNc o ADN genómico. El aislamiento de ARN y la construcción de colecciones de ADNc y

genómico son bien conocidos para las personas con conocimientos medios en la materia (véase, por ejemplo, Ausubel, *supra*; o Sambrook, *supra*).

Métodos de selección y aislamiento de ácido nucleico

- 5 Se puede examinar una colección de ADNc o genómico usando una sonda basada en la secuencia de un polinucleótido de la presente invención, como la que se describe en la presente. Las sondas se pueden usar para hibridar con secuencias de ADN genómico o ADNc para aislar genes homólogos en los mismos organismos o en diferentes organismos. Los
- 10 expertos en la materia apreciarán que se pueden emplear en el ensayo varios grados de severidad de hibridación, y la hibridación o el medio de lavado pueden ser severos. Conforme las condiciones de hibridación se hacen más severas, debe haber un mayor grado de complementariedad entre la sonda y el objetivo para que ocurra formación del dúplex. El grado de severidad se
- 15 puede controlar por medio de uno o más de la temperatura, fuerza iónica, pH y la presencia de un disolvente parcialmente desnaturizante, tal como formamida. Por ejemplo, la severidad de hibridación se varía convenientemente cambiando la polaridad de la solución de reactivo, por ejemplo, mediante manipulación de la concentración de la formamida dentro
- 20 de la escala de 0% a 50%. El grado de complementariedad (identidad de secuencia) requerido para una unión detectable varía de acuerdo con la severidad del medio de hibridación y/o el medio de lavado. El grado de complementariedad será óptimamente de 100% o 70-100%, o cualquier

escala o valor dentro de este intervalo. Sin embargo, se debe entender que las variaciones menores de secuencia en las sondas e iniciadores se pueden compensar reduciendo la severidad del medio de hibridación y/o lavado.

Los métodos de amplificación de ARN o ADN son muy conocidos
5 y se pueden usar de acuerdo con la presente invención sin mayor experimentación basándose en la enseñanza y guía aquí presentadas.

Los métodos conocidos de amplificación de ADN o ARN incluyen, sin limitación, reacción en cadena de polimerasa (PCR) y procesos de amplificación relacionados (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU.
10 Nos. 4,683,195, 4,683,202, 4,800,159, 4,965,188, de Mullis y otros; 4,795,699 y 4,921,794 de Tabor y otros; 5,142,033 de Innis; 5,122,464 de Wilson y otros; 5,091,310 de Innis; 5,066,584 de Gyllensten y otros; 4,889,818 de Gelfand y otros; 4,994,370 de Silver y otros; 4,766,067 de Biswas; 4,656,134 de Ringold), y amplificación mediada por ARN que usa ARN de antisentido como
15 un molde para la secuencia objetivo para la síntesis de ADN de doble cadena (patente de EE. UU. No. 5,130,238, de Malek y otros, con la marca NASBA); el contenido completo de estas referencias se incorpora aquí como referencia (véase, por ejemplo, Ausubel, *supra*; o Sambrook, *supra*).

Por ejemplo, se puede usar tecnología de reacción en cadena de
20 polimerasa (PCR) para amplificar las secuencias de polinucleótidos de la presente invención y genes relacionados, directamente de colecciones de ADN genómico o ADNc. La PCR y otros métodos de amplificación *in vitro* también pueden ser de utilidad, por ejemplo, para clonar secuencias de ácido

nucleico que codifican proteínas para ser expresadas; para hacer ácidos nucleicos para usar como sondas para detectar la presencia del ARNm deseado en las muestras; para secuenciación de ácido nucleico; o para otros propósitos. Ejemplos de las técnicas adecuadas para dirigir al experto en los métodos de amplificación *in vitro*, se encuentran en Berger, *supra*, Sambrook, *supra*, y Ausubel, *supra*, así como también en la patente de EE. UU. No. 4,683,202 (1987); e Innis y otros, "PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications" ed. Academic Press Inc., San Diego, California (1990). Se tienen disponibles comercialmente equipos para la amplificación de PCR genómica. Véase, por ejemplo, el equipo Advantage-GC Genomic PCR (Clontech). Adicionalmente, por ejemplo, se puede usar proteína 32 del gen T4 (Boehringer Mannheim) para mejorar el rendimiento de productos de PCR largos.

15 Métodos sintéticos para construir ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos aislados de la presente invención también se pueden preparar por medio de síntesis química directa por métodos conocidos (véase, por ejemplo, Ausubel y otros, *supra*). La síntesis química generalmente produce un oligonucleótido de una sola cadena, que se puede convertir en ADN de doble cadena por hibridación con una secuencia complementaria, o por polimerización con una ADN polimerasa usando la cadena única como molde. El experto en la materia reconocerá que aunque la síntesis química de ADN puede estar limitada a secuencias de

aproximadamente 100 o más bases, se pueden obtener secuencias más largas por ligación de secuencias más cortas.

Casetes de expresión recombinante

5 La presente invención también provee casetes de expresión recombinante que comprenden un ácido nucleico de la presente invención. Una secuencia de ácido nucleico de la presente invención, por ejemplo una secuencia de ADNc o genómico que codifica un anticuerpo de la presente invención, se puede usar para construir un casete de expresión recombinante
10 que se puede introducir por lo menos en una célula hospedera deseada. Un casete de expresión recombinante comprenderá típicamente un polinucleótido de la presente invención, ligado operativamente a secuencias reguladoras de iniciación de transcripción que dirigirán la transcripción del polinucleótido en la célula hospedera en cuestión. Se pueden emplear promotores heterólogos y
15 no heterólogos (es decir, endógenos) para dirigir la expresión de los ácidos nucleicos de la presente invención.

 En algunas modalidades, los ácidos nucleicos aislados que sirven como promotor, incrementador u otros elementos, se pueden introducir en la posición apropiada (en dirección 3', 5' o en el intrón) de una forma no
20 heteróloga de un polinucleótido de la presente invención, a fin de regular positiva o negativamente la expresión de un polinucleótido de la presente invención. Por ejemplo, los promotores endógenos pueden ser alterados *in vivo* o *in vitro* por mutación, supresión y/o sustitución.

Vectores y células hospederas

La presente invención también se refiere a vectores que incluyen moléculas de ácido nucleico aislado de la presente invención, células hospederas que son construidas por ingeniería genética con los vectores recombinantes, y la producción de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 5 mediante técnicas recombinantes, como es bien conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook y otros, Ausubel y otros, *supra*, cada una incorporada aquí completamente como referencia.

Opcionalmente, los polinucleótidos pueden estar unidos a un 10 vector que contiene un marcador seleccionable para propagación en un hospedero. En general, se introduce un vector plasmídico en un precipitado, tal como un precipitado de fosfato de calcio, o en un complejo con un lípido cargado. Si el vector es un virus, se puede empaquetar *in vivo* usando una línea celular de empaquetamiento y después se puede transducir en células 15 hospederas.

El inserto de ADN debe estar ligado operativamente a un promotor apropiado. Las construcciones de expresión contienen además sitios de iniciación y terminación de transcripción, y en la región transcrita, un sitio de unión de ribosoma para traducción. La porción codificadora de los 20 transcritos maduros expresada por las construcciones, preferiblemente incluirá un inicio de traducción al comienzo y un codón de terminación (por ejemplo UAA, UGA o UAG) colocado apropiadamente al final del ARNm por traducir, prefiriéndose UAA y UAG para expresión en células de mamífero o

eucarióticas.

Los vectores de expresión, preferiblemente pero opcionalmente, incluirán por lo menos un marcador seleccionable. Dichos marcadores incluyen, sin limitación, por ejemplo, resistencia a metotrexate (MTX),
 5 dihidrofolato reductasa (DHFR, patentes de EE. UU. Nos. 4,399,216; 4,634,665; 4,656,134; 4,956,288; 5,149,636; 5,179,017), ampicilina, neomicina (G418), ácido micofenólico o glutamina sintetasa (GS, patentes de EE. UU. Nos. 5,122,464; 5,770,359; 5,827,739), para cultivo de células eucarióticas, y genes de resistencia a tetraciclina o ampicilina para cultivo en *E. coli* y otras
 10 bacterias o procariotes (las patentes anteriores incorporadas aquí completamente como referencia). Los medios y condiciones de cultivo apropiados para las células hospederas arriba descritas son conocidos en la técnica. Los vectores adecuados serán fácilmente evidentes para el técnico experto. La introducción de una construcción de vector en una célula
 15 hospedera se puede efectuar por medio de transfección con fosfato de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección mediada por lípido catiónico, electroporación, transducción, infección u otros métodos conocidos. Tales métodos se describen en la técnica, por ejemplo Sambrook, *supra*, capítulos 1-4 y 16-18; Ausubel, *supra*, capítulos 1, 9, 13, 15, 16.

20 Por lo menos un anticuerpo de la presente invención puede ser expresado en una forma modificada, por ejemplo una proteína de fusión, y puede incluir no solo señales de secreción sino también regiones funcionales heterólogas adicionales. Por ejemplo, se puede añadir una región de

aminoácidos adicionales, particularmente aminoácidos cargados, al extremo N de un anticuerpo, para mejorar la estabilidad y persistencia en la célula hospedera, durante la purificación, o durante el manejo y almacenamiento subsiguiente. También se pueden añadir porciones de péptido a un anticuerpo de la presente invención para facilitar la purificación. Tales regiones se pueden remover antes de la preparación final de un anticuerpo o por lo menos un fragmento del mismo. Dichos métodos se describen en muchos manuales estándares de laboratorio, tales como Sambrook, *supra*, capítulos 17.29-17.42 y 18.1-18.74; Ausubel, *supra*, capítulos 16, 17 y 18.

10 Las personas con conocimientos medios en la materia conocen muchos sistemas de expresión disponibles para la expresión de un ácido nucleico que codifica una proteína de la presente invención. Alternativamente, los ácidos nucleicos de la presente invención pueden ser expresados en una célula hospedera mediante activación (por manipulación) en una célula hospedera que contiene ADN endógeno que codifica un anticuerpo de la presente invención. Tales métodos son muy conocidos, por ejemplo, como se describe en las patentes de EE. UU. Nos. 5,580,734, 5,641,670; 5,733,746 y 15 5,733,761, incorporadas aquí completamente como referencia.

Las células de mamífero son ilustrativas de cultivos celulares útiles para la producción de anticuerpos, porciones o variantes especificadas de los mismos. Los sistemas de células de mamífero estarán frecuentemente en forma de monocapas de células, aunque también se pueden usar suspensiones de células de mamífero o biorreactores. Se han desarrollado en 20

la técnica varias líneas de células hospederas adecuadas, capaces de expresar proteínas glicosiladas intactas, e incluyen las líneas de células COS-1 (por ejemplo ATCC CRL 1650), COS-7 (por ejemplo, ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (por ejemplo, ATCC CRL-10), CHO (por ejemplo, ATCC CRL 1610) y BSC-1 (por ejemplo, ATCC CRL-26), células Cos-7, células CHO, células de hep G2, células P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, células 293, células HeLa, y similares, que están fácilmente disponibles, por ejemplo, de la American Type Culture Collection, Manassas, Virginia (www.atcc.org). Las células hospederas preferidas incluyen células de origen linfoide, tales como células de mieloma y linfoma. Las células hospederas particularmente preferidas son las células P3X63Ag8.653 (Número de registro ATCC CRL-1580) y SP2/0-Ag14 (Número de registro ATCC CRL-1851). En una modalidad particularmente preferida, la célula recombinante es una célula P3X63Ab8.653 o SP2/0-Ag14.

Los vectores de expresión para estas células pueden incluir una o más de las siguientes secuencias de control de expresión, sin limitación, un origen de duplicación; un promotor (por ejemplo, promotores SV40 tardíos o tempranos), el promotor de CMV (patentes de EE. UU. Nos. 5,168,062; 5,385,839), un promotor HSV tk, un promotor de pgk (fosfoglicerato cinasa), un promotor EF-1 alfa (patente de EE. UU. No. 5,266,491), por lo menos un promotor de inmunoglobulina humana; un incrementador, y/o sitios de información de procesamiento, tales como sitios de unión de ribosoma, sitios de empalme de ARN, sitios de poliadenilación (por ejemplo un sitio de adición

de poli-A T Ag grande de SV40), y secuencias de terminación de transcripción. Véase por ejemplo Ausubel y otros, *supra*; Sambrook y otros, *supra*. Otras células útiles para la producción de ácidos nucleicos o proteínas de la presente invención son conocidas y están disponibles, por ejemplo, del
5 catálogo de líneas celulares e hibridomas de la American Type Culture Collection (www.atcc.org) u otras fuentes conocidas o comerciales.

Cuando se emplean células hospederas eucarióticas, típicamente se incorporan en el vector secuencias de poliadenilación o de terminación de transcripción. Un ejemplo de una secuencia de terminación es
10 la secuencia de poliadenilación del gen de la hormona de crecimiento bovino. También se pueden incluir secuencias de empalme preciso del transcrito. Un ejemplo de una secuencia de empalme es el intrón VP1 de SV40 (Sprague y otros, *J. Virol.* 45:773-781 (1983)). Adicionalmente, se pueden incorporar en el vector secuencias de gen para controlar la duplicación en la célula
15 hospedera, como se conoce en la técnica.

Purificación de un anticuerpo

Un anticuerpo anti-IL-23p19 se puede recuperar y purificar de cultivos de células recombinantes por métodos bien conocidos que incluyen,
20 sin limitación, purificación de proteína A, precipitación con sulfato de amonio o etanol, extracción con ácido, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía de fosfocelulosa, cromatografía de interacción hidrofóbica, cromatografía de afinidad, cromatografía de hidroxilapatita y

cromatografía de lectina. Para purificación también se puede emplear cromatografía de líquidos de alto rendimiento ("HPLC"). Véase, por ejemplo, Colligan, "Current Protocols in Immunology", o "Current Protocols in Protein Science", John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York (1997-2000), por
 5 ejemplo los capítulos 1, 4, 6, 8, 9, 10, cada uno incorporado aquí completamente como referencia.

Los anticuerpos de la presente invención incluyen productos purificados naturalmente, productos de síntesis química y productos producidos por técnicas recombinantes de un hospedero eucariótico, por
 10 ejemplo células de levadura, planta superior, insecto y mamífero. Dependiendo del hospedero empleado en un procedimiento de producción recombinante, el anticuerpo de la presente invención puede ser glicosilado o no glicosilado, siendo preferido el glicosilado. Tales métodos se describen en muchos manuales estándares de laboratorio, por ejemplo Sambrook, *supra*,
 15 secciones 17.37-17.42; Ausubel, *supra*, capítulos 10, 12, 13, 16, 18 y 20; Colligan, "Protein Science", *supra*, capítulos 12-14; todas incorporadas completamente como referencia.

Anticuerpos anti-IL-23p19

20 Un anticuerpo anti-IL-23p19 de acuerdo con la presente invención incluye cualquier proteína o péptido que contiene una molécula que comprende por lo menos una porción de una molécula de inmunoglobulina, por ejemplo, sin limitación, por lo menos una porción de unión de ligando

(LBP), por ejemplo, sin limitación, una región determinante de complementariedad (CDR) de una cadena pesada o ligera, o una porción de unión de ligando de la misma, una región variable de cadena pesada o cadena ligera, una región de estructura (por ejemplo, FR1, FR2, FR3, FR4, o
 5 fragmento de la misma, que comprende opcionalmente por lo menos una sustitución, inserción o supresión), una región constante de cadena pesada o cadena ligera (por ejemplo, que comprende por lo menos una CH1, hinge1, hinge2, hinge3, hinge4, CH2, o CH3, o fragmento de las mismas, comprendiendo opcionalmente por lo menos una sustitución, inserción o
 10 supresión), o cualquier porción de las mismas, que se pueden incorporar en un anticuerpo de la presente invención. Un anticuerpo de la invención puede incluir o ser derivado de cualquier mamífero, por ejemplo, sin limitación, un humano, ratón, conejo, rata, roedor, primate o cualquier combinación de los mismos, y similares.

15 Los anticuerpos aislados de la presente invención comprenden las secuencias de aminoácidos de anticuerpo que aquí se describen codificadas por cualquier polinucleótido adecuado, o cualquier anticuerpo aislado o preparado. Preferiblemente, el anticuerpo humano o fragmento de unión de antígeno se une a la IL-23p19 humana y, por tanto neutraliza parcial
 20 o sustancialmente por lo menos una actividad biológica de la proteína. Un anticuerpo, o porción o variante especificada del mismo, que neutraliza parcialmente, o de preferencia sustancialmente, por lo menos una actividad biológica de por lo menos una proteína o fragmento de IL-23, se puede unir a

la proteína o fragmento y así inhibe las actividades mediadas por la unión de IL-23 al receptor de IL-23, o por medio de otros mecanismos mediados o dependientes de IL-23. Como se usa aquí, el término "anticuerpo neutralizante" se refiere a un anticuerpo que puede inhibir una actividad dependiente de IL-23 en aproximadamente 20-120%, de preferencia por lo menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100%, o más, dependiendo del ensayo. La capacidad de un anticuerpo anti-IL-23p19 para inhibir una actividad dependiente de IL-23 se determina preferiblemente mediante por lo menos una prueba adecuada para la proteína o receptor de IL-23, como aquí se describe y/o como se conoce en la técnica. Un anticuerpo humano de la invención puede ser de cualquier clase (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, etc.), o isotipo, y puede comprender una cadena ligera kappa o lambda. En una modalidad, el anticuerpo humano comprende una cadena pesada de IgG o un fragmento definido, por ejemplo, por lo menos uno de los isotipos, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 (por ejemplo $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, o $\gamma 4$). Anticuerpos de este tipo se pueden preparar empleando un ratón transgénico u otro mamífero transgénico no humano que comprende por lo menos un transgen de cadena ligera humana (por ejemplo IgG, IgA e IgM), como se describe aquí y/o como se conoce en la técnica. En otra modalidad, el anticuerpo anti-IL-23p19 humano comprende una cadena pesada de IgG1 y una cadena ligera de IgG1.

Por lo menos un anticuerpo de la invención se une a por lo menos un epítipo específico para por lo menos una proteína IL-23p19,

subunidad, fragmento, porción, o cualquier combinación de los mismos. El epítoto puede comprender por lo menos una región de unión de anticuerpo que comprende por lo menos una porción de la proteína, dicho epítoto está comprendido preferiblemente de por lo menos una porción extracelular, soluble, hidrofílica, externa o citoplásmica de la proteína. El epítoto especificado puede comprender cualquier combinación de por lo menos una secuencia de aminoácidos de por lo menos 1-3 aminoácidos, hasta toda la porción especificada de aminoácidos contiguos de los residuos de aminoácido de la SEQ ID NO: 145 (que contiene la secuencia inicial de señal de 19 aminoácidos para la subunidad de proteína p19) (o los residuos de aminoácido 74-86 de la secuencia p19 sin la inclusión de la secuencia de señal), por ejemplo los residuos de aminoácido 93, 93-94, 93-95, 93-96, 97-99, 100-102 de la SEQ ID NO: 145, etc., que incluye cualquier porción o combinación de estas secuencias.

Generalmente, el anticuerpo o fragmento de unión de antígeno de la presente invención comprenderá una región de unión de antígeno que comprende por lo menos una región determinante de complementariedad (CDR1, CDR2, y CDR3) o variante de por lo menos una región variable de cadena pesada; y por lo menos una región determinante de complementariedad (CDR1, CDR2, y CDR3) o variante de por lo menos una región variable de cadena ligera. Opcionalmente, Las secuencias de CDR pueden derivar de secuencias de línea germinal humana, o de secuencias que coinciden estrechamente con las secuencias de línea germinal. Por ejemplo,

se pueden usar las CDR's de una colección sintética derivada de CDR's originales de ratón. Como un ejemplo no limitativo, el anticuerpo o porción de unión de antígeno o variante puede comprender por lo menos una de las CDR3 de cadena pesada, por ejemplo seleccionada de las SEQ ID NOS: 1-6, 5 7-39 y 146, o 40-45, y/o una CDR3 de cadena ligera, por ejemplo seleccionada de las SEQ ID NOS: 46-51, 52-57, o 58-79. En una modalidad particular, el anticuerpo o fragmento de unión de antígeno puede tener una región de unión de antígeno que comprende por lo menos una porción de por lo menos una CDR de cadena pesada (es decir, CDR1, CDR2 y/o CDR3) (por 10 ejemplo las que se describen en la presente). En otra modalidad particular, el anticuerpo, o porción de unión de antígeno o variante, puede tener una región de unión de antígeno que comprende por lo menos una porción de por lo menos una CDR de cadena ligera (es decir, CDR1, CDR2 y/o CDR3) (por ejemplo las que se describen en la presente).

15 En una modalidad preferida, las tres CDR's de cadena pesada y las tres CDR's de cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión de antígeno, se pueden preparar uniendo químicamente las diversas porciones del anticuerpo (por ejemplo CDR's, estructura) usando las técnicas convencionales, preparando y expresando una molécula de ácido nucleico (es 20 decir, una o más), que codifica el anticuerpo, usando técnicas convencionales de ADN recombinante, o usando cualquier otro método adecuado.

El anticuerpo anti-IL-23p19 puede comprender por lo menos una de: una región variable de cadena pesada o ligera que tiene una secuencia de

aminoácidos definida. Por ejemplo, en una modalidad preferida, el anticuerpo anti-IL-23p19 comprende por lo menos una de: por lo menos una región variable de cadena pesada seleccionada opcionalmente de las SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, y 147, y/o por lo menos una región variable de cadena ligera seleccionada opcionalmente de las SEQ ID NOS: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, y 128-132. Los anticuerpos que se unen a la IL-23p19 humana y que comprenden una región variable definida de cadena pesada o ligera se pueden preparar usando los métodos adecuados. El anticuerpo, porción o variante especificada, se pueden expresar usando el ácido nucleico codificador o una porción del mismo en una célula hospedera adecuada.

Códigos de aminoácidos

Frecuentemente se abrevian los aminoácidos que integran los anticuerpos anti-IL-23p19 de la presente invención. Las designaciones de aminoácido se pueden indicar designando el aminoácido con su código de una sola letra, su código de tres letras, nombre, o codones de tres nucleótidos, como es bien entendido en la técnica (véase Alberts B. y otros, "Molecular Biology of the Cell", tercera edición, Garland Publishing Inc. Nueva York, 1994). Un anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención puede incluir una o más sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácido, ya sea de mutaciones naturales o manipulación humana, como se especifica en la presente. Los aminoácidos en un anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente

invención que son esenciales para la función se pueden identificar mediante los métodos conocidos, tales como mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis de exploración de alanina (por ejemplo, Ausubel, *supra*, capítulos 8, 15; Cunningham y Wells, *Science* 244:1081-1085 (1989)). Este último
5 procedimiento introduce mutaciones únicas de alanina en cada residuo de la molécula. Se prueba entonces la actividad biológica de la molécula mutante resultante, por ejemplo, por lo menos una actividad neutralizante de IL-23. Los sitios que son críticos para la unión de anticuerpo también se pueden identificar mediante análisis estructural tal como cristalización, resonancia
10 magnética nuclear o marcación de fotoafinidad (Smith y otros, *J. Mol. Biol.* 224:899-904 (1992), y de Vos y otros, *Science* 255:306-312 (1992)).

Los anticuerpos anti-IL-23p19 de la presente invención pueden incluir, sin limitación, por lo menos una porción, secuencia o combinación seleccionada de 5 hasta todos los aminoácidos contiguos de las secuencias
15 de región variable de las SEQ ID NOS: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, y 128-132 y SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, y 147.

Variantes no limitativas que pueden incrementar o mantener por lo menos una de las actividades mencionadas incluyen, sin limitación, cualquiera de los polipéptidos anteriores que comprende además por lo
20 menos una mutación que corresponde a por lo menos una sustitución en los residuos, que varía entre las secuencias de aminoácido variantes descritas.

Un anticuerpo anti-IL-23p19 puede comprender opcionalmente un polipéptido con una secuencia de aminoácidos que varía de las secuencias

aquí descritas (por ejemplo una o más sustituciones conservativas de las secuencias aquí provistas). También, más específicamente, la presente invención comprende variantes de la secuencia de aminoácidos de una región variable de cadena ligera de las SEQ ID NOS: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, y 128-132, o la secuencia de aminoácidos de una región variable de cadena pesada de las SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, y 147.

Como apreciarán los expertos en la materia, la presente invención incluye por lo menos un anticuerpo biológicamente activo de la presente invención. Los anticuerpos biológicamente activos tienen una actividad específica de por lo menos 20%, 30% o 40%, y preferiblemente por lo menos 50%, 60% o 70%, y de preferencia por lo menos 80%, 90% o 95%-100%, o más, que el anticuerpo natural (no sintético), endógeno o relacionado y conocido. Los métodos para probar y cuantificar la actividad enzimática y la especificidad de sustrato son bien conocidos para los expertos en la materia.

En otro aspecto, la invención se refiere a anticuerpos humanos y fragmentos de unión de antígeno, como se describen aquí, que están modificados por la unión covalente de una porción orgánica. Tales modificaciones pueden producir un anticuerpo o fragmento de unión de antígeno con propiedades farmacocinéticas mejoradas (por ejemplo, aumento de la vida media en el suero *in vivo*). La porción orgánica puede ser un grupo polimérico hidrofílico lineal o ramificado, grupo de ácido graso, o grupo de éster de ácido graso. En modalidades particulares, el grupo polimérico

hidrofílico puede tener un peso molecular de aproximadamente 800 a aproximadamente 120,000 Daltons, y puede ser un polialcanoglicol (por ejemplo polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG)), polímero de carbohidrato, polímero de aminoácido, o polivinilpirrolidona, y el grupo de

5 ácido graso o éster de ácido graso puede comprender de aproximadamente ocho a aproximadamente cuarenta átomos de carbono.

Los anticuerpos modificados y los fragmentos de unión de antígeno de la invención pueden comprender una o más porciones orgánicas que están enlazadas covalentemente al anticuerpo, directamente o

10 indirectamente. Cada porción orgánica que está enlazada a un anticuerpo o fragmento de unión de antígeno de la invención puede ser independientemente un grupo polimérico hidrofílico, un grupo de ácido graso o un grupo de éster de ácido graso. Como se usa aquí, el término "ácido graso" abarca ácidos monocarboxílicos y ácidos dicarboxílicos. Un "grupo polimérico

15 hidrofílico", como se usa aquí el término, se refiere a un polímero orgánico que es más soluble en agua que en octano. Por ejemplo, la polilisina es más soluble en agua que en octano. De esta manera, la invención incluye un anticuerpo modificado por la unión covalente de polilisina. Los polímeros hidrofílicos adecuados para modificar los anticuerpos de la invención pueden

20 ser lineales o ramificados e incluyen, por ejemplo, polialcano glicoles (por ejemplo PEG, monometoxi-polietilenglicol (mPEG), PPG, y similares), carbohidratos (por ejemplo dextrano, celulosa, oligosacáridos, polisacáridos y similares), polímeros de aminoácidos hidrofílicos (por ejemplo polilisina,

poliarginina, poliaspartato y similares), óxidos de polialcano (por ejemplo óxido de polietileno, óxido de polipropileno y similares) y polivinilpirrolidona. Preferiblemente, el polímero hidrofílico que modifica el anticuerpo de la invención tiene un peso molecular de aproximadamente 800 a

 5 aproximadamente 150,000 Daltons como una entidad molecular separada. Por ejemplo, se puede usar PEG₅₀₀₀ y PEG_{20,000}, en donde el subíndice es el peso molecular promedio del polímero en Daltons. El grupo polimérico hidrofílico puede estar sustituido con uno a aproximadamente seis grupos alquilo, ácido graso o éster de ácido graso. Los polímeros hidrofílicos que

 10 están sustituidos con un grupo de ácido graso o éster de ácido graso se pueden preparar empleando los métodos adecuados. Por ejemplo, un polímero que comprende un grupo amino puede estar acoplado con un carboxilato del ácido graso o éster de ácido graso; y un carboxilato activado (por ejemplo activado con N,N-carbonildiimidazol) en un ácido graso o éster

 15 de ácido graso, puede estar acoplado con un grupo hidroxilo en un polímero.

Los ácidos grasos y ésteres de ácido graso para modificar los anticuerpos de la invención pueden estar saturados o pueden contener una o más unidades de insaturación. Los ácidos grasos que son adecuados para modificar los anticuerpos de la invención incluyen, por ejemplo, n-

 20 dodecanoato (C₁₂, laurato), n-tetradecanoato (C₁₄, miristato), n-octadecanoato (C₁₈, estearato), n-eicosanoato (C₂₀, araquidato), n-docosanoato (C₂₂, behenato), n-triacontanoato (C₃₀), n-tetracontanoato (C₄₀), *cis*-Δ⁹-octadecanoato (C₁₈, oleato), Δ^{5,8,11,14}-eicosatetraenoato todo *cis* (C₂₀,

araquidonato), ácido octanodioico, ácido tetradecanodioico, ácido octadecanodioico, ácido docosanodioico, y similares. Los ésteres de ácido graso adecuados incluyen monoésteres de ácidos dicarboxílicos que comprenden un grupo alquilo inferior lineal o ramificado. El grupo alquilo inferior puede comprender de uno a cerca de doce átomos de carbono, de preferencia de uno a cerca de seis átomos de carbono.

Los anticuerpos humanos modificados y fragmentos de unión de antígeno se pueden preparar usando los métodos adecuados, tales como reacción con uno o más agentes modificadores. Un "agente modificador" como se usa aquí, se refiere a un grupo orgánico adecuado (por ejemplo polímero hidrofílico, ácido graso, éster de ácido graso) que comprende un grupo activador. Un "grupo activador" es una porción química o grupo funcional que bajo las condiciones apropiadas puede reaccionar con un segundo grupo químico, formando con ello un enlace covalente entre el agente modificador y el segundo grupo químico. Por ejemplo, los grupos activadores reactivos de amina incluyen grupos electrofílicos tales como tosilato, mesilato, halógeno (cloro, bromo, flúor, yodo), ésteres de N-hidroxisuccinimilo (NHS) y similares. Los grupos activadores que pueden reaccionar con tioles incluyen, por ejemplo, maleimida, yodoacetilo, acrililo, piridildisulfuros, tiol de ácido 5-tiol-2-nitrobenzoico (TNB-tiol), y similares. Un grupo funcional aldehído se puede acoplar a moléculas que contienen amina o hidrazida, y un grupo azida puede reaccionar con un grupo de fósforo trivalente para formar enlaces de fosforamidato o fosforimida. Los métodos

adecuados para introducir grupos activadores en moléculas son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Hermanson G.T., "Bioconjugate Techniques", Academic Press, San Diego, California (1996)). Un grupo activador puede estar enlazado directamente al grupo orgánico (por ejemplo, polímero

5 hidrofílico, ácido graso, éster de ácido graso), o por medio de una porción enlazadora, por ejemplo un grupo divalente de C_1 - C_{12} , en donde uno o más átomos de carbono pueden ser reemplazados con un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Las porciones enlazadoras adecuadas incluyen, por ejemplo, tetraetilenglicol, $-(CH_2)_3-$, $-NH-(CH_2)_6-NH-$, $-(CH_2)_2-NH-$ y $-CH_2-O-$

10 $CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH-NH-$. Los agentes modificadores que comprenden una porción enlazadora se pueden producir, por ejemplo, haciendo reaccionar una mono-Boc-alquildiamina (por ejemplo mono-Boc-etilendiamina, mono-Boc-diaminohexano), con un ácido graso en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), para formar un enlace de amida entre

15 la amina libre y el carboxilato de ácido graso. El grupo protector Boc puede ser removido del producto por tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) para exponer una amina primaria que se puede acoplar con otro carboxilato como se describe, o se puede hacer reaccionar con anhídrido maleico, y el producto resultante se cicliza para producir un derivado maleimido activado

20 derivado del ácido graso (véase, por ejemplo, Thompson y otros, WO 92/16221, cuya enseñanza completa se incorpora aquí como referencia).

Los anticuerpos modificados de la invención se pueden producir haciendo reaccionar un anticuerpo humano o fragmento de unión de antígeno

con un agente modificador. Por ejemplo, las porciones orgánicas se pueden enlazar al anticuerpo de manera no específica de sitio empleando un agente modificador reactivo de amina, por ejemplo un éster NHS de PEG. Los anticuerpos humanos modificados o sus fragmentos de unión de antígeno
5 también se pueden preparar reduciendo enlaces disulfuro (por ejemplo enlaces disulfuro intracadena) de un anticuerpo o fragmento de unión de antígeno. El anticuerpo o fragmento de unión de antígeno reducido se puede hacer reaccionar entonces con un agente modificador reactivo de tiol para producir el anticuerpo modificado de la invención. Los anticuerpos humanos y
10 sus fragmentos de unión de antígeno modificados, que comprenden una porción orgánica que está enlazada a sitios específicos de un anticuerpo de la presente invención, se pueden preparar usando métodos adecuados, tales como proteólisis inversa (Fisch y otros, *Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992); Werlen y otros, *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994); Kumaran y
15 otros, *Protein Sci.*, 6(10):2233-2241 (1997); Itoh y otros, *Bioorg. Chem.* 24(1): 59-68 (1996); Capellas y otros, *Biotechnol. Bioeng.*, 56(4):456-463 (1997)), y los métodos descritos en Hermanson G.T., "Bioconjugate Techniques", Academic Press, San Diego, California (1996).

20 Anticuerpos anti-idiotipo para composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19

Además de anticuerpos anti-IL-23p19 monoclonales, la presente invención también está dirigida a un anticuerpo anti-idiotípico (anti-Id),

específico para tales anticuerpos de la invención. Un anticuerpo anti-Id es un anticuerpo que reconoce determinantes únicas asociadas generalmente con la región de unión de antígeno de otro anticuerpo. El anti-Id se puede preparar inmunizando un animal de la misma especie y tipo genético (por ejemplo raza de ratón) como la fuente del anticuerpo Id, con el anticuerpo o una región que
5 contiene la CDR del mismo. El animal inmunizado reconocerá y responderá a los determinantes idiotípicos del anticuerpo inmunizante y producirá un anticuerpo anti-Id. El anticuerpo anti-Id también se puede usar como un "inmunógeno" para inducir una respuesta inmune en otro animal, produciendo
10 el llamado anticuerpo anti-anti-Id.

La presente invención también provee por lo menos una composición de anticuerpo anti-IL-23p19 que comprende por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis o más anticuerpos anti-IL-23p19, como se describe aquí y/o
15 como se conoce en la técnica, provistos en una composición, mezcla o forma no natural. Estas composiciones comprenden composiciones no naturales que contienen por lo menos una o dos variantes, dominios, fragmentos o variantes especificados de longitud completa, suprimidos C-terminalmente y/o N-terminalmente, de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo anti-IL-
20 23p19, seleccionada del grupo que consiste en 70-100% de los aminoácidos contiguos de las SEQ ID NOS: 1-132, 146 y 147, o fragmentos, dominios o variantes especificados de las mismas. Las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19 preferidas incluyen por lo menos uno o dos fragmentos,

- dominios o variantes de longitud completa, de por lo menos una CDR o LBR que contiene porciones de la secuencia de anticuerpo anti-IL-23p19 aquí descrita, por ejemplo 70-100% de las SEQ ID NOS: 1-132, 146 y 147, o fragmentos, dominios o variantes especificados de las mismas.
- 5 Composiciones preferidas adicionales comprenden 40-99% de por lo menos una de 70-100% de las SEQ ID NOS: 1-132, 146 y 147, o fragmentos, dominios o variantes especificados de las mismas. Estos porcentajes de composición son en peso, volumen, concentración, molaridad o molalidad como soluciones líquidas o secas, mezclas, suspensión, emulsiones,
- 10 partículas, polvo, o coloides, como es conocido en la técnica o se describe en la presente.

Composiciones de anticuerpo que comprenden ingredientes
terapéuticamente activos adicionales

- 15 Las composiciones de anticuerpo de la invención pueden comprender opcionalmente una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto o proteína seleccionada de por lo menos uno de: un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el sistema cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (SNC), un fármaco para el sistema nervioso
- 20 autónomo (SNA), un fármaco para el tracto respiratorio, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el balance de fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un agente antineoplásico, un fármaco inmunomodulador, un fármaco oftálmico,ótico, o nasal, un

fármaco tópico, un fármaco nutricional, o similares. Dichos fármacos son muy conocidos, incluyendo sus formulaciones, indicaciones, dosificación y administración que se presentan aquí (véase por ejemplo, "Nursing 2001 Handbook of Drugs", 21ª edición, Springhouse Corp., Springhouse, Pensilvania, 2001; "Health Professional's Drug Guide 2001", ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, Nueva Jersey; "Pharmacotherapy Handbook", Wells y otros, ed., Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia).

- 10 El fármaco antiinfeccioso puede ser por lo menos uno seleccionado de amebicidas o por lo menos un antiprotozoario, antihelmíntico, antimicótico, antimalárico, antituberculoso, o por lo menos un antileproso, aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, antivirales, antiinfecciosos macrólidos, y antiinfecciosos
- 15 misceláneos. El fármaco del CV puede ser por lo menos uno seleccionado de inotrópicos, antiarrítmicos, antianginosos, antihipertensivos, antilipídemicos y fármacos cardiovasculares misceláneos. El fármaco del SNC puede ser por lo menos uno seleccionado de analgésicos no narcóticos o por lo menos uno seleccionado de antipiréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos,
- 20 narcóticos o por lo menos un analgésico opioide, sedantes hipnóticos, anticonvulsivantes, antidepresivos, ansiolíticos, antisicóticos, estimulantes del sistema nervioso central, antiparkinsonianos y fármacos para el sistema nervioso central misceláneos. El fármaco del SNA puede ser por lo menos

uno seleccionado de colinérgicos (parasimpaticomiméticos), anticolinérgicos, adrenérgicos (simpaticomiméticos), bloqueadores adrenérgicos (simpaticolíticos), relajantes del músculo esquelético y bloqueadores neuromusculares. El fármaco para el tracto respiratorio puede ser por lo

5 menos uno seleccionado de antihistamínicos, broncodilatadores, expectorantes o por lo menos antitusivo, y fármacos respiratorios misceláneos. El fármaco para el tracto GI puede ser por lo menos uno seleccionado de antiácidos o por lo menos un adsorbente o por lo menos un antiflatulento, enzima digestiva o por lo menos un solubilizador de cálculos

10 vesiculares, antidiarreicos, laxantes, antieméticos y fármacos antiulcerosos. El fármaco hormonal puede ser por lo menos uno seleccionado de corticosteroides, andrógenos o por lo menos un esteroide anabólico, estrógeno o por lo menos una progestina, gonadotropina, fármaco antidiabético o por lo menos un glucagón, hormona tiroidea, antagonista de la

15 hormona tiroidea, hormona pituitaria, y fármaco de tipo paratiroideo. El fármaco para el balance de fluidos y electrolitos puede ser por lo menos uno seleccionado de diuréticos, electrolitos o por lo menos una solución de reemplazo, acidulante o por lo menos un alcalinizante. El fármaco hematológico puede ser por lo menos uno seleccionado de hematínicos,

20 anticoagulantes, derivados de la sangre y enzimas trombolíticas. Los agentes antineoplásicos pueden ser por lo menos uno seleccionado de fármacos alquilantes, antimetabolitos, antineoplásicos antibióticos, antineoplásicos que alteran el balance hormonal, y antineoplásicos misceláneos. El fármaco

inmunomodulador puede ser por lo menos uno seleccionado de inmunosupresores, vacunas o por lo menos un toxoide, antitoxina o por lo menos un antiveneno, suero inmune, y modificador de la respuesta biológica. Los fármacos oftálmicos, óticos y nasales pueden ser por lo menos uno

5 seleccionado de antiinfecciosos oftálmicos, antiinflamatorios oftálmicos, mióticos, midriáticos, vasoconstrictores oftálmicos, fármacos oftálmicos, óticos y nasales misceláneos. El fármaco tópico puede ser por lo menos uno seleccionado de antiinfecciosos locales, escabicidas o por lo menos un pediculicida o corticosteroide tópico. El fármaco nutricional puede ser por lo

10 menos uno seleccionado de vitaminas, minerales o calóricos; véase por ejemplo el contenido del "Nursing 2001 Drug Handbook", *supra*.

El amebicida o antiprotozoario puede ser por lo menos uno seleccionado de atovaquone, clorhidrato de cloroquina, fosfato de cloroquina, metronidazol, clorhidrato de metronidazol e isetionato de pentamidina. El

15 antihelmíntico puede ser por lo menos uno seleccionado de mebendazol, pamoato de pirantel y tiabendazol. El antimicótico puede ser por lo menos uno seleccionado de anfotericina B, complejo de anfotericina B y sulfato de colesteroil, complejo de anfotericina B y lípido, anfotericina B liposomal, fluconazol, flucitosina, griseofulvina micronizada, griseofulvina

20 ultramicronizada, itraconazol, ketoconazol, nistatina y clorhidrato de terbinafina. El antimalárico puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de cloroquina, fosfato de cloroquina, doxiciclina, sulfato de hidroxiclороquina, clorhidrato de mefloquina, fosfato de primaquina,

pirimetamina y pirimetamina con sulfadoxina. El antituberculoso o antileprótico puede ser uno seleccionado de clofazimina, cicloserina, dapsona, clorhidrato de etambutol, isoniazida pirazinamida, rifabutina, rifampina, rifapentina y sulfato de estreptomicina. El aminoglucósido puede ser por lo

5 menos uno seleccionado de sulfato de amikacina, sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, sulfato de estreptomicina y sulfato de tobramicina. La penicilina puede ser por lo menos una seleccionada de amoxicilina/clavulanato de potasio, amoxicilina trihidratada, ampicilina, ampicilina de sodio, ampicilina trihidratada, ampicilina sódica/sulbactan

10 sódico, cloxacilina de sodio, dicloxacilina de sodio, mezlocilina de sodio, nafcilina de sodio, oxacilina de sodio, penicilina G benzatínica, penicilina G potásica, penicilina G procaínica, penicilina G sódica, penicilina V potásica, piperacilina de sodio, piperacilina de sodio /tazobactam de sodio, tricarcilina disódica y tricalcilina disódica /clavulanato de potasio. La cefalosporina puede

15 ser por lo menos una seleccionada de cefaclor, cefadroxilo, cefazolina de sodio, cefdinir, clorhidrato de cefepima, cefexima, cefmetazol de sodio, cefonocid de sodio, cefoperazona de sodio, cefotaxima de sodio, cefotetan disódica, cefoxitina de sodio, cefpodoxima proxetil, cefprozil, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima de sodio, ceftriaxona de sodio, cefuroxima axetil,

20 cefuroxime de sodio, clorhidrato de cefalexina, cefalexina monohidratada, cefradina, y loracarbef. La tetraciclina puede ser por lo menos una seleccionada de clorhidrato de demeclociclina, doxiciclina de calcio, doxiciclina hclato, clorhidrato de doxiciclina, doxiciclina monohidratada,

clorhidrato de minociclina, y clorhidrato de tetraciclina. La sulfonamida puede ser por lo menos una seleccionada de còtrimoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, y sulfisoxazol acetilo. La fluoroquinolona puede ser por lo menos una seleccionada de mesilato de alatrofloxacin, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, clorhidrato de lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina y mesilato de trovafloxacina. La fluoroquinolona puede ser por lo menos una seleccionada de mesilato de alatrofloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, clorhidrato de lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina y mesilato de trovafloxacina. El antiviral puede ser por lo menos uno seleccionado de sulfato de abacavir, aciclovir de sodio, clorhidrato de amantadina, amprenavir, cidofovir, mesilato de delavirdine, didanosina, efavirenz, famciclovir, fomivirsén de sodio, foscarnet de sodio, ganciclovir, sulfato de indinavir, lamivudina, lamivudina/zidovudina, mesilato de nelfinavir, nevirapina, fosfato de oseltamivir, ribavirina, clorhidrato de rimantadina, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, estavudina, clorhidrato de valaciclovir, zalcitabina, zanamivir y zidovudina. El antiinfeccioso macrólido puede ser por lo menos uno seleccionado de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina base, estolato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina y estearato de eritromicina. El agente antiinfeccioso misceláneo puede ser por lo menos uno seleccionado de aztreonam, bacitracina, cloranfenicol succinato de sodio, clorhidrato de clindamicina, palmitato clorhidrato de clindamicina, fosfato de clindamicina,

imipenem y cilastatina de sodio, meropenem, nitrofurantoína en macrocristales, nitrofurantoína en microcristales, quinupristina/dalfopristina, clorhidrato de espectinomicina, trimetoprim, y clorhidrato de vancomicina (véase, por ejemplo, p. 24-214 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

- 5 El agente inotrópico puede ser por lo menos uno seleccionado de lactato de amrinona, digoxina, y lactato de milrinona. El agente antiarrítmico puede ser por lo menos uno seleccionado de adenosina, clorhidrato de amiodarona, sulfato de atropina, tosilato de bretilio, clorhidrato de diltiazem, disopiramida, fosfato de disopiramida, clorhidrato de esmolol, 10 acetato de flecainida, fumarato de ibutilida, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de mexiletina, clorhidrato de moricizina, fenitoína, fenitoína de sodio, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propafenona, clorhidrato de propranolol, bisulfato de quinidina, gluconato de quinidina, poligalacturonato de quinidina, sulfato de quinidina, sotalol, clorhidrato de tocainida y clorhidrato 15 de verapamilo. El agente antianginoso puede ser por lo menos uno seleccionado de besilato de amlodipidina, nitrito de amilo, clorhidrato de bepridilo, clorhidrato de diltiazem, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nadolol, clorhidrato de nicardipina, nifedipina, nitroglicerina, clorhidrato de propranolol, verapamilo y clorhidrato de verapamilo. El agente 20 antihipertensivo puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de acebutolol, besilato de amlodipina, atenolol, clorhidrato de benazeprilo, clorhidrato de betaxolol, fumarato de bisoprolol, candesartan cilexetil, captopril, clorhidrato de carteolol, carvedilol, clonidina, clorhidrato de clonidina,

diazóxido, clorhidrato de diltiazem, mesilato de doxazosin, enalaprilat, maleato de enalapril, mesilato de eprosartan, felodipina, mesilato de fenoldopam, fosinopril de sodio, acetato de guanabenz, sulfato de guanadrel, clorhidrato de guanfacina, clorhidrato de hidralazina, irbesartan, isradipina, clorhidrato de

5 labetalol, lisinopril, losartan de potasio, metildopa, clorhidrato metildopato, succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol, minoxidil, clorhidrato de moexipril, nadolol, clorhidrato de nicardipina, nifedipina, nisoldipina, nitroprusiato de sodio, sulfato de penbutolol, perindopril erbumina, mesilato de fentolamina, pindolol, clorhidrato de prazosina, clorhidrato de propranolol,

10 clorhidrato de quinapril, ramipril, telmisartan, clorhidrato terazosin, maleato de timolol, trandolapril, valsartan y clorhidrato de verapamilo. El agente antilipídémico puede ser por lo menos uno seleccionado de atorvastatina de calcio, cerivastatina de sodio, colestiramina, clorhidrato de colestipol, fenofibrato (micronizado), fluvastatina de sodio, gemfibrozil, lovastatina,

15 niacina, pravastatina de sodio y simvastatina. El fármaco del CV misceláneo puede ser por lo menos uno seleccionado de abciximab, alprostadiol, clorhidrato de arbutamina, cilostazol, bisulfato de clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida, clorhidrato de midodrina, pentoxifilina, clorhidrato de ticlopidina y clorhidrato de tirofiban (véase, por ejemplo, p. 215-336 del "Nursing 2001 Drug

20 Handbook").

El analgésico no narcótico o antipirético puede ser por lo menos uno seleccionado de paracetamol, aspirina, trisalicilato de colina magnesio, diflunisal y salicilato de magnesio. El fármaco antiinflamatorio no esteroide

puede ser por lo menos uno seleccionado de celecoxib, diclofenaco de potasio, diclofenaco de sodio, etodolac, fenoprofeno de calcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indometacina de sodio trihidratada, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, nabumetona, naproxeno, naproxeno de sodio,

5 oxaprozin, piroxicam, rofecoxib y sulindac. El analgésico narcótico u opioide puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de alfentanilo, clorhidrato de buprenorfina, tartrato de butorfanol, fosfato de codeína, sulfato de codeína, citrato de fentanilo, sistema transdérmico de fentanilo, fentanilo transmucosal, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de meperidina,

10 clorhidrato de metadona, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, tartrato de morfina, clorhidrato de nalbufina, clorhidrato de oxicodona, pectinato de oxicodona, clorhidrato de oximorfona, clorhidrato de pentazocina, clorhidrato de pentazocina y clorhidrato de naloxona, lactato de pentazocina, clorhidrato de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, clorhidrato remifentanilo, citrato

15 sufentanilo y clorhidrato de tramadol. El sedante hipnótico puede ser por lo menos uno seleccionado de hidrato de cloral, estazolam, clorhidrato de flurazepam, pentobarbital, pentobarbital de sodio, fenobarbital de sodio, secobarbital de sodio, temazepam, triazolam, zaleplon y tartrato de zolpidem.

El anticonvulsivante puede ser por lo menos uno seleccionado de

20 acetazolamida de sodio, carbamazepina, clonazepam, clorazepato dipotásico, diazepam, divalproex de sodio, etosuximida, fosfenitoína de sodio, gabapentina, lamotrigina, sulfato de magnesio, fenobarbital, fenobarbital de sodio, fenitoína, fenitoína de sodio, fenitoína de sodio (prolongada), primidona,

clorhidrato de tiagabina, topiramato, valproato de sodio y ácido valproico. El antidepresivo puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de amitriptilina, pamoato de amitriptilina, amoxapina, clorhidrato de bupropion, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de imipramina, pamoato de imipramina, mirtazapina, clorhidrato nefazodona, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de paroxetina, sulfato de fenelzina, clorhidrato de sertralina, sulfato de tranilcipromina, maleato de trimipramina y clorhidrato de venlafaxina. El fármaco ansiolítico puede ser por lo menos uno seleccionado de alprazolam, clorhidrato de buspirona, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, clorazepato dipotásico, diazepam, clorhidrato de doxepina, embonato de hidroxizina, clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, lorazepam, meprobamato, clorhidrato midazolam y oxazepam. El fármaco antipsicótico puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de clorpromazina, clozapina, decanoato de flufenazina, enantato de fluefenazina, clorhidrato de flufenazina, haloperidol, decanoato de haloperidol, lactato de haloperidol, clorhidrato de loxapina, succinato de loxapina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de molindona, olanzapina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, fumarato de quetiapina, risperidona, clorhidrato de tioridazina, tiotixeno, clorhidrato de tiotixeno y clorhidrato de trifluoperazina. El estimulante del sistema nervioso central puede ser por lo menos uno seleccionado de sulfato de anfetamina, cafeína, sulfato de dextroanfetamina, clorhidrato de doxapram, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de

metilfenidato, modafinil, pemolina y clorhidrato de fentermina. El agente antiparkinsoniano puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de amantadina, mesilato de benztropina, clorhidrato de biperiden, lactato de biperiden, mesilato de bromocriptina, carbidopa-levodopa, entacapona, 5 levodopa, mesilato pergolida, diclorhidrato de pramipexol, clorhidrato de ropinirol, clorhidrato de selegilina, tolcapona y clorhidrato de trihexifenidilo. El fármaco misceláneo del sistema nervioso central puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de bupropion, clorhidrato de donepezilo, droperidol, maleato de fluvoxamina, carbonato de litio, citrato de litio, 10 clorhidrato de naratriptan, nicotina polacrilex, sistema transdérmico de nicotina, propofol, benzoato de rizatriptan, clorhidrato de sibutramina monohidratado, succinato de sumatriptán, clorhidrato de tacrina y zolmitriptán (véase, por ejemplo, p. 337-530 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El agente colinérgico (por ejemplo, parasimpaticomimético) 15 puede ser por lo menos uno seleccionado de cloruro de betanocol, cloruro de edrofonio, bromuro de neostigmina, metilsulfato de neostigmina, salicilato de fisostigmina y bromuro de piridostigmina. El anticolinérgico puede ser por lo menos uno seleccionado de sulfato de atropina, clorhidrato de dicitlomina, glicopirrolato, hiosciamina, sulfato de hiosciamina, bromuro de propantelina, 20 escopolamina, butilbromuro de escopolamina y bromhidrato de escopolamina. El adrenérgico (simpaticomimético) puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de dopamina, bitartrato de metaraminol, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato

de pseudoefedrina y sulfato de pseudoefedrina. El bloqueador adrenérgico (simpaticolítico) puede ser por lo menos uno seleccionado de mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, maleato de metisergida y clorhidrato de propranolol. El relajante del músculo esquelético puede ser por

5 lo menos uno seleccionado de baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, clorhidrato de ciclobenzaprina, dantrolena de sodio, metocarbamol y clorhidrato de tizanidina. El bloqueador neuromuscular puede ser por lo menos uno seleccionado de besilato de atracurio, besilato de cisatracurio, cloruro de doxacurio, cloruro de mivacurio, bromuro de pancuronio, bromuro

10 de pipecuronio, bromuro de rapacuronio, bromuro de rocuronio, cloruro de succinilcolina, cloruro de tubocurarina y bromuro de vecuronio (véase, por ejemplo, p. 531-84 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El antihistamínico puede ser por lo menos uno seleccionado de maleato de bromofeniramina, clorhidrato de cetirizina, maleato de

15 clorfeniramina, fumarato de clemastina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de fexofenadina, loratadina, clorhidrato de prometazina, teclato de prometazina y clorhidrato de triprolidina. El broncodilatador puede ser por lo menos uno seleccionado de albuterol, sulfato de albuterol, aminofilina, sulfato de atropina, sulfato de

20 efedrina, epinefrina, bitartrato de epinefrina, clorhidrato de epinefrina, bromuro de ipratropio, isoproterenol, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de metaproterenol, oxtrifilina, acetato de pirbuterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de terbutalina y teofilina.

El expectorante o antitusivo puede ser por lo menos uno seleccionado de benzonatato, fosfato de codeína, sulfato de codeína, bromhidrato de dextrometorfano, clorhidrato de difenhidramina, guaifenesina y clorhidrato de hidromorfona. El fármaco respiratorio misceláneo puede ser por lo menos uno

5 seleccionado de acetilcisteína, dipropionato de beclometasona, beractant, budesonida, calfactant, cromolina de sodio, dornase alfa, epoprostenol de sodio, flunisolida, propionato de fluticasona, montelukast de sodio, nedocromil de sodio, palivizumab, triamcinolona acetónida, zafirlukast y zileuton (véase, por ejemplo, p. 585-642 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

- 10 El antiácido, adsorbente o antiflatulento puede ser por lo menos uno seleccionado de carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, magaldrato, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, simeticona y bicarbonato de sodio. La enzima digestiva o solubilizador de cálculos vesiculares puede ser por lo menos uno seleccionado de pancreatina,
- 15 pancrelipasa y ursodiol. El antidiarreico puede ser por lo menos uno seleccionado de atapulgita, subsalicilato de bismuto, polícarbófilo de calcio, clorhidrato de difenoxilato y sulfato de atropina, loperamida, acetato de octreotido, tintura de opio y tintura de opio alcanforado. El laxante puede ser por lo menos uno seleccionado de bisacodilo, polícarbófilo de calcio, cáscara
- 20 sagrada, extracto fluido aromático de cáscara sagrada, extracto fluido de cáscara sagrada, aceite de ricino, docusato de calcio, docusato de sodio, glicerina, lactulosa, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, sulfato de magnesio, metilcelulosa, aceite mineral, polietilenglicol o solución de

electrolito, psilium, sen y fosfatos de sodio. El antiemético puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de clorpromazina, dimenhidrinato, mesilato de dolasetron, dronabinol, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de meclizina, clorhidrato de metocloproamida, clorhidrato de ondansetron, 5 perfenazina, proclorperazina, edisilato de proclorperazina, maleato de proclorperazina, clorhidrato de prometazina, escopolamina, maleato de tietilperazina y clorhidrato de trimetobenzamida. El fármaco antiulceroso puede ser por lo menos uno seleccionado de cimetidina, clorhidrato de cimetidina, famotidina, lansoprazol, misoprostol, nizatidina, omeprazol, 10 rabeprozol de sodio, ranitidina, citrato de bismuto, clorhidrato de ranitidina y sucralfato (véase, por ejemplo, p. 643-95 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El corticosteroide puede ser por lo menos uno seleccionado de betametasona, acetato de betametasona o betametasona fosfato de sodio, betametasona fosfato de sodio, acetato de cortisona, dexametasona, acetato 15 de dexametasona, dexametasona fosfato de sodio, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hidrocortisona fosfato de sodio, hidrocortisona succinato de sodio, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, metilprednisolona succinato de sodio, prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona fosfato de 20 sodio, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, triamcinolona acetona y diacetato de triamcinolona. El andrógeno o esteroide anabólico puede ser por lo menos uno seleccionado de danazol, fluoximesterona, metiltestosterona, decanoato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona,

testosterona, cipionato de testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona y sistema transdérmico de testosterona. El estrógeno o progestina puede ser por lo menos uno seleccionado de estrógenos esterificados, estradiol, cipionato de estradiol, sistema transdérmico de estradiol /acetato de noretindrona, valerato de estradiol, estrógenos (conjugados), estropipato, etinilestradiol, etinilestradiol y desogestrel, etinilestradiol y diacetato de etinodiol, etinilestradiol y desogestrel, etinilestradiol y diacetato de etinodiol, etinilestradiol y levonorgestrel, etinilestradiol y noretindrona, etinilestradiol y acetato de noretindrona, etinilestradiol y norgestimato, etinilestradiol y norgestrel, etinilestradiol y noretindrona y acetato y fumarato ferroso, levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona, mestranol y noretindrona, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel y progesterona. La gonadotropina puede ser por lo menos una seleccionada de acetato de ganirelix, acetato de gonadorelina, acetato de histrelina y menotropinas. El antidiabético o glucagón puede ser por lo menos uno seleccionado de acarbosa, clorpropamida, glimepirida, glipizida, glucagón, gliburida, insulinas, clorhidrato de metformina, miglitol, clorhidrato de pioglitazona, repaglinida, maleato de rosiglitazona y troglitazona. La hormona tiroidea puede ser por lo menos una seleccionada de levotiroxina de sodio, liotironina de sodio, liotrix y tiroide. El antagonista de la hormona tiroidea puede ser por lo menos uno seleccionado de metimazol, yoduro de potasio, yoduro de potasio (solución saturada), propiltiouracilo, yodo radioactivo (^{131}I -yoduro de sodio) y solución de yodo fuerte. La hormona

pituitaria puede ser por lo menos una seleccionada de corticotropina, cosintropina, acetato de desmopresina, acetato de leuprolide, corticotropina de depósito, somatrem, somatropina y vasopresina. El fármaco de tipo paratiroideo puede ser por lo menos uno seleccionado de calcifediol, calcitonina (humana), calcitonina (de salmón), calcitriol, dihidrotaquisterol y etidronato disódico (véase, por ejemplo, p. 696-796 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El diurético puede ser por lo menos uno seleccionado de acetazolamida, acetazolamida de sodio, clorhidrato de amilorida, bumetanida, clortalidona, etacrinato de sodio, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, manitol, metolazona, espironolactona, torsemida, triamtereno y urea. El electrolito o solución de reemplazo puede ser por lo menos uno seleccionado de acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, fosfato (dibásico) de calcio, fosfato (tribásico) de calcio, dextrano (alto peso molecular), dextrano (bajo peso molecular), hetastarch, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, acetato de potasio, bicarbonato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, solución inyectable de Ringer, solución inyectable de Ringer (lactada) y cloruro de sodio. El acidulante o alcalinizante puede ser por lo menos uno seleccionado de bicarbonato de sodio, lactato de sodio y trometamina (véase, por ejemplo, p. 797-833 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El hematínico puede ser por lo menos uno seleccionado de

fumarato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, sulfato ferroso (seco), hierro dextrano, hierro sorbitol, complejo de polisacárido-hierro y complejo de gluconato férrico de sodio. El anticoagulante puede ser por lo menos uno seleccionado de ardeparina de sodio, dalteparina de sodio, danaparoid de sodio, enoxaparina de sodio, heparina de calcio, heparina de sodio y warfarina de sodio. El derivado de la sangre puede ser por lo menos uno seleccionado de albúmina al 5%, albúmina al 25%, factor antihemofílico, complejo de anti-inhibidor de coagulante, antitrombina III (humana), factor IX (humano), complejo de factor IX, y fracciones de proteína del plasma. La enzima trombolítica puede ser por lo menos una seleccionada de alteplasa, anistreplasa, reteplasa (recombinante), estreptocinasa y urocinasa (véase, por ejemplo, p. 834-66 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El fármaco alquilante puede ser por lo menos uno seleccionado de busulfan, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, clorhidrato de mecloretamina, melfalan, clorhidrato de melfalan, estreptozocina, temozolomida y tiotepa. El antimetabolito puede ser por lo menos uno seleccionado de capecitabina, cladribina, citarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexate, metotrexate de sodio y tioguanina. El antibiótico antineoplásico puede ser por lo menos uno seleccionado de sulfato de bleomicina, dactinomicina, citrato de daunorrubicina liposomal, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina liposomal, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de idarrubicina, mitomicina,

pentostatina, plicamicina y valrubicina. El antineoplásico que altera el balance hormonal puede ser por lo menos uno seleccionado de anastrozol, bicalutamida, fosfato de estramustina de sodio, exemestano, flutamida, acetato de goserelina, letrozol, acetato de leuprolide, acetato de megestrol, 5 nilutamida, citrato de tamoxifeno, testolactona y citrato de toremifena. El antineoplásico misceláneo puede ser por lo menos uno seleccionado de asparaginasa, bacilo Calmette-Guerin (BCG) (intravesical vivo), dacarbazina, docetaxel, etopósido, fosfato de etopósido, clorhidrato de gemcitabina, clorhidrato de irinotecan, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, paclitaxel, 10 pegaspargasa, porfimer de sodio, clorhidrato de procarbazona, rituximab, tenipósido, clorhidrato de topotecan, trastuzumab, tretinoin, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina y tartrato de vinorelbina (véase, por ejemplo, p. 867-963 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El inmunosupresor puede ser por lo menos uno seleccionado de 15 azatioprina, basiliximab, ciclosporina, daclizumab, inmunoglobulina de linfocito, muromonab-CD3, micofenolato mofetil, clorhidrato de micofenolato mofetil, sirolimo y tacrolimo. La vacuna o toxoide puede ser por lo menos uno seleccionado de vacuna BCG, vacuna del cólera, toxoides de difteria y tétanos (adsorbidos), toxoides de difteria y tétanos y vacuna adsorbida de pertusis 20 acelular, toxoides de difteria y tétanos y vacuna de pertusis de célula completa, vacunas conjugadas de *Haemophilus b*, vacuna de la hepatitis A (inactivada), vacuna de la hepatitis B (recombinante), vacuna del virus de la influenza 1999-2000 tipos trivalentes A y B (antígeno de superficie purificado),

vacuna del virus de la influenza 1999-2000 tipos trivalentes A y B (subvirión o subvirión purificado), vacuna del virus de la influenza 1999-2000 tipos trivalentes A y B (virión completo), vacuna del virus de la encefalitis japonesa (inactivado), vacuna de la enfermedad de Lyme (OspA recombinante), vacuna

5 del virus (vivo) de sarampión, paperas y rubeola, vacuna del virus (vivo atenuado) de sarampión, paperas y rubeola, vacuna del virus del sarampión (vivo atenuado), vacuna de polisacárido meningocócico, vacuna del virus del sarampión (vivo), vacuna de la plaga, vacuna neumocócica (polivalente), vacuna de poliovirus (inactivado), vacuna de poliovirus (vivo, oral, trivalente),

10 vacuna de la rabia (adsorbida), vacuna de la rabia (célula diploide humana), vacuna del virus (vivo) de la rubéola y paperas, vacuna del virus (vivo, atenuado) de la rubéola, toxoide del tétanos (adsorbido), toxoide del tétanos (fluido), vacuna de la tifoidea (oral), vacuna de la tifoidea (parenteral), vacuna del polisacártido Vi tifoide, vacuna del virus de la varicela, y vacuna de la

15 fiebra amarilla. La antitoxina o antiveneno puede ser por lo menos uno seleccionado de antiveneno de la araña viuda negra, antiveneno de *Crotalidae* (polivalente), antitoxina de la difteria (equina), y antiveneno de *Micrurus fulvius*. El suero inmune puede ser por lo menos uno seleccionado de

20 inmunoglobulina de citomegalovirus (intravenosa), inmunoglobulina de la hepatitis B (humana), inmunoglobulina intramuscular, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina de la rabia (humana), inmunoglobulina intravenosa (humana) del virus sincitial respiratorio, inmunoglobulina Rh₀(D) (humana), inmunoglobulina Rh₀(D) intravenosa (humana), inmunoglobulina del

tétanos (humana) e inmunoglobulina de varicela-zoster. El modificador de la respuesta biológica puede ser por lo menos uno seleccionado de aldesleukin, epoetin alfa, filgrastim, glatiramer acetato inyectable, interferón alfacon-1, interferón alfa-2a (recombinante), interferón alfa-2b (recombinante), interferón
 5 beta-1a, interferón beta-1b (recombinante), interferón gamma-1b, clorhidrato de levamisol, oprelvekin y sargramostim (véase, por ejemplo, p. 964-1040 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El agente antiinfeccioso oftálmico se puede seleccionar de bacitracina, cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacina, eritromicina, sulfato de
 10 gentamicina, ofloxacina al 0.3%, sulfato de polimixina B, sulfacetamida de sodio al 10%, sulfacetamida de sodio al 15%, sulfacetamida de sodio al 30%, tobramicina y vidarabina. El agente antiinflamatorio oftálmico puede ser por lo menos uno seleccionado de dexametasona, dexametasona fosfato de sodio, diclofenaco de sodio al 0.1%, fluorometolona, flurbiprofeno de sodio,
 15 ketorolaco trometamina, acetato de prednisolona (suspensión) y prednisolona fosfato de sodio (solución). El miótico puede ser por lo menos uno seleccionado de cloruro de acetilocolina, carbachol (intraocular), carbachol (tópico), yoduro de ecotiofato, pilocarpina, clorhidrato de pilocarpina y nitrato de pilocarpina. El midriático puede ser por lo menos uno seleccionado de
 20 sulfato de atropina, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de epinefrina, borato de epinefrilo, bromhidrato de homatropina, clorhidrato de fenilefrina, bromhidrato de escopolamina y tropicamida. El vasoconstrictor oftálmico puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de nafazolina,

clorhidrato de oximetazolina y clorhidrato de tetrahidrozolina. El agente oftálmico misceláneo puede ser por lo menos uno seleccionado de clorhidrato de apraclonidina, clorhidrato de betaxolol, tartrato de brimonidina, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de dipivefrina, clorhidrato de dorzolamida, difumarato de emedastina, fluoresceína de sodio, ketotifeno fumarato, latanoprost, clorhidrato de levobunolol, clorhidrato de metipranolol, cloruro de sodio (hipertónico) y maleato de timolol. El agente ótico puede ser por lo menos uno seleccionado de ácido bórico, peróxido de carbamida, cloranfenicol y condensado de oleato de trietanolamina polipéptido. El fármaco nasal puede ser por lo menos uno seleccionado de dipropionato de beclometasona, budesonida, sulfato de efedrina, clorhidrato de epinefrina, flunisolida, propionato de fluticasona, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de tetrahidrozolina, triamcinolona acetona y clorhidrato de xilometazolina (véase, por ejemplo, p. 1041-97 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

El agente antiinfeccioso local puede ser por lo menos uno seleccionado de aciclovir, anfotericina B, crema de ácido azelaico, bacitracina, nitrato de butoconazol, fosfato de clindamicina, clotrimazol, nitrato de econazol, eritromicina, sulfato de gentamicina, ketoconazol, acetato de mafenida, metronidazol (tópico), nitrato de miconazol, mupirocina, clorhidrato de naftifina, sulfato de neomicina, nitrofurazona, nistatina, sulfadiazina de plata, clorhidrato de terbinafina, terconazol, clorhidrato de tetraciclina, tioconazol y tolnaftato. El escabicida o pediculicida puede ser por lo menos

uno seleccionado de crotamiton, lindano, permetrin y piretrinas. El corticosteroide tópico puede ser por lo menos uno seleccionado de dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexametasona fosfato de sodio, diacetato de diflorasona, fluocinolona acetona, fluocinonida, flurandrenolida, propionato de fluticasona, halcionida, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, furoato de mometasona y triamcinolona acetona (véase, por ejemplo, p. 1098-1136 del "Nursing 2001 Drug Handbook").

10 La vitamina o mineral puede ser por lo menos uno seleccionado de vitamina A, complejo de vitamina B, cianocobalamina, ácido fólico, hidroxocobalamina, leucovorina de calcio, niacina, niacinamida, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, clorhidrato de tiamina, vitamina C, vitamina D, colecalciferol, ergocalciferol, análogo de vitamina D, doxercalciferol, 15 paricalcitol, vitamina E, análogo de vitamina K, fitonadiona, fluoruro de sodio, fluoruro de sodio (tópico), oligoelementos, cromo, cobre, yodo, manganeso, selenio y zinc. El agente calórico puede ser por lo menos uno seleccionado de infusiones de aminoácidos (cristalinos), infusiones de aminoácidos en dextrosa, infusiones de aminoácidos con electrolitos, infusiones de 20 aminoácidos con electrolitos en dextrosa, infusiones de aminoácidos para falla hepática, infusiones de aminoácidos para alto estrés metabólico, infusiones de aminoácidos para falla renal, dextrosa, emulsiones de grasa y triglicéridos de cadena media (véase, por ejemplo, p. 1137-63 del "Nursing 2001 Drug

Handbook”).

Las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención pueden comprender adicionalmente por lo menos cualquier cantidad adecuada y efectiva de una composición o composición farmacéutica que

5 comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 que se pone en contacto o se administra a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de dicha modulación, tratamiento o terapia, comprendiendo además, opcionalmente, por lo menos un agente seleccionado de por lo menos un

10 antagonista de TNF (por ejemplo, sin limitación, un antagonista químico o de proteína de TNF, anticuerpo o fragmento monoclonal o policlonal de TNF, un receptor de TNF soluble (por ejemplo, p55, p70, o p85), o fragmento, polipéptido de fusión del mismo, o un antagonista de molécula pequeña de TNF, por ejemplo proteína de unión de TNF I o II (TBP-I o TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept, CDP-571, CDP-870, afelimomab,

15 lenercept y similares), un antirreumático (por ejemplo metotrexate, auranofin, aurotioglucosa, azatioprina, etanercept, tiomalato de oro y sodio, sulfato de hidroxiclороquina, leflunomida, sulfalazina), un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un

20 antimicrobiano (por ejemplo, aminoglicósido, antifúngico, antiparasitario, antiviral, carbapenem, cefalosporina, fluoroquinolona, macrólido, penicilina, sulfonamida, tetraciclina, otro antimicrobiano), un antisoriático, corticosteroide, esteroide anabólico, agente relacionado con la diabetes, mineral, nutriente,

agente tiroideo, vitamina, hormona relacionada con el calcio, antidiarreico, antitusivo, antiemético, antiulceroso, laxante, anticoagulante, eritropoyetina (por ejemplo epoetin alfa), filgrastim (por ejemplo G-CSF, neupogen), sargramostim (GM-CSF, Leukine), una inmunización, una inmunoglobulina, un

5 inmunosupresor (por ejemplo basiliximab, ciclosporina, daclizumab), hormona de crecimiento, fármaco de reemplazo hormonal, modulador del receptor de estrógeno, midriático, cicloplégico, agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico, agente radiofarmacéutico, antidepresivo, agente antimaniaco, antisicótico, ansiolítico, hipnótico, simpaticomimético, estimulante, donepezil,

10 tacrina, medicación para el asma, beta-agonista, esteroide para inhalación, inhibidor de leucotrieno, metilxantina, cromolina, epinefrina o análogo, dornasa alfa (Pulmozyme), citocina o antagonista de citocina. Ejemplos no limitativos de tales citocinas incluyen, sin limitación, cualquiera de IL-1 a IL-28 (por ejemplo, IL-1, IL-2, etc.). Las dosificaciones adecuadas son muy conocidas.

15 Véase, por ejemplo, Wells y otros, editores, "Pharmacotherapy Handbook", 2ª edición, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut (2000); "PDR Pharmacopeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000", edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, California (2000), cada una de estas referencias se incorpora aquí completamente como referencia.

20 Estos agentes anticancerosos o antiinfecciosos también pueden incluir moléculas de toxina que se asocian, enlazan, coformulan o coadministran por lo menos con un anticuerpo de la presente invención. La toxina puede actuar para destruir selectivamente la célula o tejido patogénico.

La célula patógena puede ser de cáncer u otra célula. Tales toxinas pueden ser, sin limitación, toxina purificada o recombinante o fragmento de toxina que comprende por lo menos un dominio citotóxico funcional de toxina, por ejemplo seleccionado de por lo menos uno de ricino, toxina de la difteria, una

5 toxina de veneno, o una toxina bacteriana. El término toxina también incluye tanto endotoxinas como exotoxinas producidas por cualquier bacteria o virus, natural, mutante o recombinante, que puede causar cualquier condición patológica en humanos y otros mamíferos, incluyendo choque de toxina que puede resultar en muerte. Estas toxinas pueden incluir, sin limitación,

10 enterotoxina termolábil (LT) y enterotoxina termoestable (ST) de *E. coli* enterotóxica, citotoxina de *Shigella*, enterotoxinas de *Aeromonas*, toxina 1 de síndrome de choque tóxico (TSST-1), enterotoxina estafilocócica A (SEA), B (SEB) o C (SEC), enterotoxinas estreptocócicas y similares. Tales bacterias incluyen, sin limitación, las cepas de una especie de *E. coli* enterotóxica

15 (ETEC), *E. coli* enterohemorrágica (por ejemplo las cepas del serotipo 0157:H7), especies de estafilococos (por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*), especies de *Shigella* (por ejemplo *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y *Shigella sonnei*), especies de *Salmonella* (por ejemplo *Salmonella typhi*, *Salmonella cholera-suis*,

20 *Salmonella enteritidis*), especies de *Clostridium* (por ejemplo *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*), especies de *Camphilobacter* (por ejemplo *Camphilobacter jejuni*, *Camphilobacter fetus*), especies de *Heliobacter* (por ejemplo *Heliobacter pylori*), especies de

Aeromonas (por ejemplo *Aeromonas sobria*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*), *Pleisomonas shigelloides*, *Yersina enterocolitica*, especies de *Vibrios* (por ejemplo *Vibrios cholerae*, *Vibrios parahemolyticus*), especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococci*. Véase, por

5 ejemplo, Stein ed., "INTERNAL MEDICINE" 3ª ed., p. 1-13, Little, Brown and Co., Boston, (1990); Evans y otros, eds., "Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control", 2ª ed., p. 239-254, Plenum Medical Book Co., Nueva York (1991); Mandell y otros, "Principles and Practice of Infectious Diseases", 3ª ed., Churchill Livingstone, Nueva York (1990); Berkow y otros,

10 eds., "The Merck Manual", 16ª edition, Merck y Co., Rahway, Nueva Jersey, 1992; Wood y otros, *FEMS Microbiology Immunology*, 76:121-134 (1991); Marrack y otros, *Science*, 248:705-711 (1990), el contenido de las cuales se incorpora aquí completamente como referencia.

Los compuestos, composiciones o combinaciones de anticuerpo

15 anti-IL-23p19 de la presente invención pueden comprender, adicionalmente, por lo menos uno de cualquier auxiliar adecuado, por ejemplo, sin limitación, diluyente, aglutinante, estabilizador, amortiguador, sal, disolvente lipofílico, conservador, adyuvante o similares. Se prefieren auxiliares farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitativos y métodos de

20 preparación de tales soluciones estériles son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, sin limitación, Gennaro, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Co. (Easton, Pensilvania) 1990. Se pueden seleccionar rutinariamente vehículos farmacéuticamente aceptables que son

adecuados para el modo de administración, solubilidad y/o estabilidad de la composición, fragmento o variante de anticuerpo anti-IL-23p19, como es bien conocido en la técnica o como se describe en la presente.

Los excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la presente
5 composición incluyen, sin limitación, proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos y carbohidratos (por ejemplo azúcares, que incluyen monosacáridos, di-, tri-, tetra- y oligosacáridos; azúcares modificados como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados y similares; y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden estar presentes individualmente o en combinación, que comprenden
10 solos o en combinación de 1% a 99.99% en peso o volumen. Los excipientes de proteína ejemplares incluyen albúmina de suero, tal como seroalbúmina humana (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, y similares. Los componentes de aminoácido/anticuerpo representativos, que también pueden funcionar con una capacidad amortiguadora, incluyen
15 alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame, y similares. La glicina es un aminoácido preferido.

Los excipientes de carbohidrato adecuados para usar en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa,
20 galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa y similares; polisacáridos como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones y similares; y alditoles como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), mioinositol y similares.

Los excipientes de carbohidrato preferidos para usar en la presente invención son el manitol, trehalosa y rafinosa.

Las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19 también pueden incluir un amortiguador o un agente ajustador de pH, el amortiguador siendo
5 una sal preparada de un ácido o base orgánico. Los amortiguadores representativos incluyen las sales de ácido orgánico tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico; Tris, clorhidrato de trometamina o amortiguadores de fosfato. Los amortiguadores preferidos para usar en las
10 presentes composiciones son las sales de ácido orgánico, tales como citrato.

Adicionalmente, las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19 de la invención pueden incluir excipientes/aditivos poliméricos tales como polivinilpirrolidonas, ficales (un azúcar polimérico), dextratos (por ejemplo ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina), polietilenglicoles,
15 agentes saborizantes, agentes antimicrobianos, edulcorantes, antioxidantes, agentes de antiestática, agentes tensoactivos (por ejemplo polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80"), lípidos (por ejemplo fosfolípidos, ácidos grasos), esteroides (por ejemplo colesterol) y agentes quelantes (por ejemplo EDTA).

20 Estos y otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos conocidos adecuados para usar en las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19, porción o variante de acuerdo con la invención, son conocidos en la técnica, por ejemplo como se describen en "Remington: The Science & Practice of

Pharmacy", 19ª edición, Williams & Williams (1995), y en el "Physician's Desk Reference", 52ª edición, Medical Economics, Montvale, Nueva Jersey (1998), cuyas descripciones se incorporan completamente en la presente como referencia. Los materiales de vehículo o excipiente preferidos son los
5 carbohidratos (por ejemplo sacáridos y alditos) y los amortiguadores (por ejemplo citrato), o los agentes poliméricos. Una molécula de vehículo ejemplar es el mucopolisacárido ácido hialurónico, que pueden ser útil para suministro intraarticular.

10 Formulaciones

Como se indicó arriba, la invención provee formulaciones estables, que comprenden preferiblemente un amortiguador de fosfato con solución salina o una sal elegida, así como soluciones y formulaciones preservadas que contienen un conservador y también formulaciones
15 preservadas de uso múltiple adecuadas para uso farmacéutico o veterinario, que comprenden por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en una formulación farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones preservadas contienen por lo menos un conservador conocido o seleccionado opcionalmente del grupo que consiste en por lo menos uno de fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol,
20 clorocresol, alcohol bencílico, nitrito fenilmercúrico, fenoxietanol, formaldehído, clorobutanol, cloruro de magnesio (por ejemplo hexahidratado), alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo y similares), cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, deshidroacetato de sodio y timerosal,

polímeros, o mezclas de los mismos, en un diluyente acuoso. Se puede usar cualquier concentración o mezcla adecuada como se conoce en la técnica, por ejemplo aproximadamente 0.0015%, o cualquier escala, valor o fracción en ese intervalo. Los ejemplos no limitativos incluyen: sin conservador, m-
5 cresol aproximadamente 0.1-2% (por ejemplo 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.9, 1.0%), alcohol bencílico aproximadamente 0.1-3% (por ejemplo 0.5, 0.9, 1.1, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5%), timerosal aproximadamente 0.001-0.5% (por ejemplo 0.005, 0.01%), fenol aproximadamente 0.001-2.0% (por ejemplo 0.05, 0.25, 0.28, 0.5, 0.9, 1.0%), alquilparabeno(s) 0.0005-1.0% (por ejemplo 0.00075, 0.0009,
10 0.001, 0.002, 0.005, 0.0075, 0.009, 0.01, 0.02, 0.05, 0.075, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.75, 0.9, 1.0%), y similares.

Como se indicó arriba, la invención provee un artículo de fabricación que comprende material de empaque y por lo menos un frasco que comprende una solución de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 con los
15 amortiguadores y/o conservadores preestablecidos, opcionalmente en un diluyente acuoso, en donde dicho material de empaque comprende una etiqueta que indica que tal solución se puede mantener durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 horas o más. La invención comprende además un artículo de fabricación que comprende
20 material de empaque, un primer frasco que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 liofilizado, y un segundo frasco que comprende un diluyente acuoso de amortiguador o conservador preestablecido, en donde dicho material de empaque comprende una etiqueta que instruye a un

paciente para reconstituir el anticuerpo anti-IL-23p19 en el diluyente acuoso para formar una solución que se puede mantener durante un período de veinticuatro horas o más.

El anticuerpo anti-IL-23p19 usado de acuerdo con la presente invención se puede producir por medios recombinantes, incluyendo de célula de mamífero o preparaciones transgénicas, o se puede purificar de otras fuentes biológicas, como aquí se describe o como se conoce en la técnica.

La escala del anticuerpo anti-IL-23p19 en el producto de la presente invención incluye cantidades que producen después de reconstitución, si está en un sistema húmedo/seco, concentraciones de aproximadamente 1.0 µg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, aunque son operables concentraciones más bajas y más altas, y dependen del vehículo de suministro considerado; por ejemplo, para formulaciones en solución será diferente que para un parche transdérmico, o para métodos de suministro pulmonar, transmucosal u osmótico, o de microbomba.

Preferiblemente, el diluyente acuoso comprende opcionalmente un conservador farmacéuticamente aceptable. Los conservadores preferidos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo y similares), cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, deshidroacetato de sodio y timerosal, o mezclas de los mismos. La concentración del conservador usado en la formulación es una concentración suficiente para producir un efecto antimicrobiano. Tales concentraciones

dependen del conservador seleccionado y son determinadas fácilmente por el técnico experto.

De preferencia, y opcionalmente, se pueden agregar al diluyente otros excipientes, por ejemplo agentes de isotonicidad, amortiguadores, 5 antioxidantes, y mejoradores de conservación. Un agente de isotonicidad, tal como glicerina, se usa comúnmente a concentraciones conocidas. Preferiblemente se agrega un amortiguador fisiológicamente tolerado para dar un mejor control de pH. Las formulaciones pueden cubrir una amplia escala de pH's, por ejemplo pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, 10 siendo las escalas preferidas de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, y es muy preferida una escala de pH de aproximadamente 6.0 a aproximadamente 8.0. Preferiblemente, las formulaciones de la presente invención tienen un pH de entre aproximadamente 6.8 y aproximadamente 7.8. Los amortiguadores preferidos incluyen amortiguadores de fosfatos, de 15 preferencia fosfato de sodio, particularmente solución salina amortiguadora de fosfatos (PBS).

Para reducir la agregación, opcionalmente se pueden agregar a las formulaciones o composiciones otros aditivos tales como solubilizadores farmacéuticamente aceptables, como Tween 20 (monolaurato de 20 polioxietilen(20)-sorbitán), Tween 40 (monopalmitato de polioxietilen(20)-sorbitán), Tween 80 (monooleato de polioxietilen(20)-sorbitán), Pluronic F68 (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno), y PEG (polietilenglicol), o agentes tensoactivos no iónicos como polisorbato 20 u 80 o

poloxámero 184 o 188, polioles Pluronic®, otros copolímeros de bloque, y quelantes como EDTA y EGTA. Estos aditivos son particularmente útiles si se usa una bomba o recipiente de plástico para administrar la formulación. La presencia del agente tensoactivo farmacéuticamente aceptable reduce la
5 tendencia de la proteína a agregarse.

Las formulaciones de la presente invención se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende mezclar por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 y un conservador seleccionado del grupo que consiste en fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico,
10 alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo, y similares), cloruro de benzalconio, deshidroacetato de sodio y timerosal, o mezclas de los mismos, en un diluyente acuoso. El mezclado del anticuerpo anti-IL-23p19 (por lo menos uno) y el conservador en un diluyente acuoso se efectúa usando los procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Para preparar una
15 formulación adecuada, por ejemplo, se combina una cantidad adecuada medida de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en una solución amortiguadora, con el conservador deseado en una solución amortiguadora, en cantidades suficientes para proveer la proteína y el conservador a las concentraciones deseadas. La persona con conocimientos medios en la
20 materia reconocería variaciones de este procedimiento. Por ejemplo, el orden en el que se agregan los componentes; si se usan aditivos adicionales; la temperatura y el pH al cual se prepara la formulación; todos son factores que se pueden optimizar conforme a la concentración y los medios de

administración usados.

Las formulaciones reclamadas se pueden proveer a los pacientes como soluciones transparentes o como frascos dobles que comprenden un frasco de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 liofilizado
5 que se reconstituye con un segundo frasco que contiene agua, un conservador y/o excipientes, preferiblemente un amortiguador de fosfatos y/o solución salina y una sal elegida en un diluyente acuoso. Ya sea un solo frasco de solución o dos frascos para reconstitución, se pueden usar múltiples veces y pueden ser suficientes para una sola aplicación o para ciclos múltiples de
10 aplicación de tratamiento del paciente, y así proveen un régimen de tratamiento más conveniente que el actualmente disponible.

Los presentes artículos de fabricación reclamados son útiles para administración durante un período que va desde inmediatamente hasta veinticuatro horas o más. Por consiguiente, los artículos de fabricación
15 actualmente reclamados ofrecen ventajas significativas al paciente. Las formulaciones de la invención opcionalmente se pueden guardar sin peligro a temperaturas desde aproximadamente 2 °C hasta aproximadamente 40°C y retienen la actividad biológica de la proteína por períodos prolongados, permitiendo indicar en una etiqueta en el envase que la solución se puede
20 mantener y/o usar durante un período de 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 o 96 horas o más. Si se usa diluyente preservado, dicha etiqueta puede incluir una indicación de uso de hasta 1-12 meses, medio año, año y medio, y/o dos años.

Las soluciones de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de la invención se pueden preparar por un procedimiento que comprende mezclar por lo menos un anticuerpo en un diluyente acuoso. El mezclado se efectúa usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Para
5 preparar un diluyente adecuado, por ejemplo, una cantidad adecuada medida de por lo menos un anticuerpo en agua o amortiguador, se combina en cantidades suficientes para proveer la proteína y opcionalmente un conservador o amortiguador a las concentraciones deseadas. Una persona con conocimientos medios en la materia reconocería variaciones de este
10 procedimiento. Por ejemplo, el orden en el que se agregan los componentes; si se usan aditivos adicionales; la temperatura y el pH al cual se prepara la formulación; son todos factores que se pueden optimizar conforme a la concentración y los medios de administración usados.

Los productos reclamados se pueden proveer a los pacientes
15 como soluciones transparentes o como frascos dobles que comprenden un frasco de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 liofilizado que se reconstituye con un segundo frasco que contiene el diluyente acuoso. Ya sea un solo frasco de solución o dos frascos para reconstitución, se pueden usar múltiples veces y pueden ser suficientes para una sola aplicación o para ciclos
20 múltiples de aplicación de tratamiento del paciente, y así proveer un régimen de tratamiento más conveniente que el actualmente disponible.

Los productos reclamados se pueden proveer indirectamente a los pacientes suministrando a las farmacias, clínicas u otras de estas

instituciones e instalaciones, soluciones transparentes o frascos dobles que comprenden un frasco de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 liofilizado que se reconstituye con un segundo frasco que contiene el diluyente acuoso. La solución transparente en este caso puede ser de hasta un litro o incluso de mayor tamaño, suministrando un depósito grande desde el cual se pueden recuperar porciones más pequeñas de la solución de anticuerpo, una o múltiples veces para transferirlas a frascos más pequeños para ser provistos por la farmacia o clínica a sus clientes y/o pacientes.

Los dispositivos conocidos que comprenden estos sistemas de frasco único incluyen los dispositivos de pluma-inyector para el suministro de una solución, tales como BD Pens, BD Autojector®, Humaject®, NovoPen®, B-D® Pen, AutoPen®, y OptiPen®, GenotropinPen®, GenotronormPen®, HumatroPen®, Reco-Pen®, RoferonPen®, Biojector®, Iject®, J-tip Needle-Free Injector®, Intraject®, Medi-Ject®, por ejemplo, hechos o desarrollados por Becton Dickenson (Franklin Lakes, Nueva Jersey, www.bectondickenson.com), Disetronic (Burgdorf, Suiza, www.disetronic.com; Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, Reino Unido, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp (Minneapolis, Minesota, www.mediject.com). Los dispositivos reconocidos que comprenden un sistema de doble frasco incluyen los sistemas de pen-inyector, para reconstituir un fármaco liofilizado en un cartucho para el suministro de la solución reconstituida, tal como HumatroPen®. Ejemplos de otros dispositivos adecuados incluyen jeringas

prellenadas, autoinyectores, inyectores sin aguja y equipos de infusión iv sin aguja.

Los productos actualmente reclamados incluyen material de empaque. El material de empaque provee, además de la información
5 requerida por las agencias reguladoras, las condiciones bajo las cuales se puede usar el producto. El material de empaque de la presente invención provee instrucciones para que el paciente reconstituya el anticuerpo anti-IL-23p19 en el diluyente acuoso, para formar una solución y para usar la solución durante un período de 2-24 horas o más, para el producto húmedo/seco de
10 dos frascos. Para el producto de solución de un solo frasco, la etiqueta indica que dicha solución se puede usar por un período de 2-24 horas o más. Los productos actualmente reclamados son útiles para el uso humano del producto farmacéutico.

Las formulaciones de la presente invención se pueden preparar
15 mediante un procedimiento que comprende mezclar por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 y un amortiguador seleccionado, preferiblemente un amortiguador de fosfatos que contiene solución salina o una sal elegida. El mezclado del anticuerpo anti-IL23p19 y un amortiguador en un diluyente acuoso se efectúa usando los procedimientos convencionales de disolución y
20 mezclado. Para preparar una formulación adecuada, por ejemplo, se combina una cantidad medida de por lo menos un anticuerpo en agua o amortiguador con el agente amortiguador deseado en agua, en cantidades suficientes para proveer la proteína y amortiguador a las concentraciones deseadas. Una

persona con conocimientos medios en la materia reconocería variaciones de este procedimiento. Por ejemplo, el orden en que se agregan los componentes; si se usan aditivos adicionales; la temperatura y el pH al cual se prepara la formulación; son todos factores que se pueden optimizar conforme a la concentración y los medios de administración usados.

Las formulaciones estables o preservadas reclamadas se pueden proveer a los pacientes como soluciones transparentes o como frascos dobles que comprenden un frasco de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 liofilizado que se reconstituye con un segundo frasco que contiene un conservador o amortiguador, y excipientes en un diluyente acuoso. Ya sea un solo frasco de solución o dos frascos para reconstitución, se pueden reutilizar múltiples veces y pueden ser suficientes para un solo tratamiento o para ciclos múltiples de tratamiento de paciente, y así proveen un régimen de tratamiento más conveniente que el actualmente disponible.

Otras formulaciones o métodos para estabilizar el anticuerpo anti-IL-23p19 pueden producir una solución no transparente de polvo liofilizado que comprende el anticuerpo. Entre las soluciones no transparentes están las formulaciones que comprenden suspensiones en partículas, dichas partículas siendo una composición que contiene el anticuerpo anti-IL-23p19 en una estructura de dimensión variable y conocida diversamente como microesfera, micropartícula, nanopartícula, nanoesfera o liposoma. Tales formulaciones de partículas relativamente homogéneas, esencialmente esféricas, que contienen un agente activo, se pueden hacer poniendo en

contacto una fase acuosa que contiene el agente activo y un polímero en una fase no acuosa, seguido por evaporación de la fase no acuosa para ocasionar la coalescencia de las partículas de la fase acuosa, como se enseña en US 4,589,330. Se pueden preparar micropartículas porosas usando una primera

5 fase que contiene el agente activo y un polímero disperso en un disolvente continuo, y removiendo dicho disolvente de la suspensión por medio de secado por congelación o dilución-extracción-precipitación, como se enseña en US 4,818,542. Los polímeros preferidos para dichas preparaciones son copolímeros o polímeros naturales o sintéticos seleccionados del grupo que

10 consiste en gelatina, agar, almidón, arabinogalactano, albúmina, colágeno, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, glicólido-L(-)-lacturo, poli(épsilon-caprolactona), poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido glicólico), poli(ácido β -hidroxibutírico), óxido de polietileno, polietileno, poli(alquil-2-cianoacrilato), poli(metacrilato de

15 hidroxietilo), poliamidas, poli(aminoácidos), poli(2-hidroxietil-DL-aspartamida), poli(éster urea), poli(L-fenilalanina /etilenglicol/1,6-diisocianatohexano) y poli(metacrilato de metilo). Los polímeros particularmente preferidos son los poliésteres, tales como ácido poliglicólico, ácido poliláctico, glicólido-L(-)-lacturo, poli(épsilon-caprolactona), poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido láctico)

20 y poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido glicólico). Los disolventes útiles para disolver el polímero y/o el agente activo incluyen: agua, hexafluoroisopropanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, hexano, benceno, o hexafluoroacetona sesquihidratada. El procedimiento de

dispersión de la fase que contiene el agente activo con una segunda fase, puede incluir forzar a presión dicha primera fase a través de un orificio en una boquilla para afectar la formación de gota.

Se pueden producir formulaciones de polvo seco mediante
5 procedimientos diferentes de la liofilización, por ejemplo mediante secado por
aspersión o extracción del disolvente por evaporación o precipitación de una
composición cristalina, seguida por uno o más pasos para remover el
disolvente acuoso o no acuoso. La preparación de una formulación de
anticuerpo secada por aspersión se enseña en US 6,019,968. Las
10 composiciones de polvo seco basadas en anticuerpo se pueden producir
secando por aspersión soluciones o suspensiones del anticuerpo y
opcionalmente excipientes en un disolvente, bajo condiciones para proveer un
polvo seco respirable. Los disolventes pueden incluir compuestos polares
como agua y etanol, que se pueden secar fácilmente. La estabilidad del
15 anticuerpo se puede mejorar realizando los procedimientos de secado por
aspersión en ausencia de oxígeno, por ejemplo bajo un manto de nitrógeno, o
usando nitrógeno como el gas de secado. Otra formulación relativamente
seca es una dispersión de una pluralidad de microestructuras perforadas,
dispersas en un medio de suspensión que comprende normalmente un
20 propulsor de hidrofluoroalcano, como se enseña en WO 9916419. Las
dispersiones estabilizadas se pueden administrar al pulmón de un paciente
usando un inhalador dosificador. Buchi Ltd o Niro Corp. fabrican equipo útil
para la preparación comercial de medicamentos secados por aspersión.

El anticuerpo anti-IL-23p19 de las formulaciones o soluciones estables o preservadas que se describen en la presente, se puede administrar a un paciente de acuerdo con la presente invención por medio de una variedad de métodos de suministro que incluyen inyección sc o im; suministro
 5 transdérmico, pulmonar, transmucosal, implante, bomba osmótica, cartucho, microbomba, u otros medios apreciados por el técnico experto, como es bien conocido en la materia.

Aplicaciones terapéuticas

10 La presente invención también provee un método para modular o tratar por lo menos una enfermedad relacionada con IL-23, en una célula,
 15 tejido, órgano, animal o paciente, como se conoce en la técnica o se describe en la presente, usando por lo menos un anticuerpo IL-23p19 de la presente invención, por ejemplo, administrando o poniendo en contacto la célula, tejido, órgano, animal o paciente, con una cantidad terapéutica efectiva del anticuerpo IL-23p19. La presente invención también provee un método para modular o tratar por lo menos una enfermedad relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye sin limitación, por lo
 20 menos una de: obesidad, enfermedad inmune, enfermedad cardiovascular, enfermedad infecciosa, enfermedad maligna o enfermedad neurológica.

La presente invención también provee un método para modular o tratar por los menos una enfermedad inmune relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye sin limitación, por lo

menos una de: artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil sistémica, artritis soriática, espondilitis anquilosante, úlcera gástrica, artropatías seronegativas, osteoartritis, osteólisis, desprendimiento aséptico de implantes ortopédicos, enfermedad inflamatoria del intestino,

5 colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de antifosfolípido, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, fibrosis pulmonar idiopática, vasculitis sistémica /granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, orquitis /procedimientos de reversión de vasectomía, enfermedades alérgicas/atópicas, asma, rinitis alérgica, eczema, dermatitis de contacto alérgica, conjuntivitis alérgica,

10 neumonitis de hipersensibilidad, transplantes, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra hospedero, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de sepsis, sepsis de gram positivos, sepsis de gram negativos, sepsis de negativos de cultivo, sepsis fúngica, fiebre neutropénica, urosepsis, meningococcemia, trauma/hemorragia, quemaduras,

15 exposición a radiación ionizante, pancreatitis aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, artritis reumatoide, hepatitis inducida por alcohol, patologías inflamatorias crónicas, sarcoidosis, patología de Crohn, anemia de células falciformes, diabetes, nefrosis, enfermedades atópicas, reacciones de hipersensibilidad, rinitis alérgica, fiebre del heno, rinitis perenne, conjuntivitis,

20 endometriosis, asma, urticaria, anafilaxis sistémica, dermatitis, anemia perniciosa, enfermedad hemolítica, trombocitopenia, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de

transplante de páncreas, rechazo de transplante de pulmón, rechazo de
 transplante de médula ósea (BMT), rechazo de aloinjerto de piel, rechazo de
 transplante de cartílago, rechazo de injerto de hueso, rechazo de transplante
 de intestino delgado, rechazo de implante de timo fetal, rechazo de
 5 transplante de paratiroides, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o
 tejido, rechazo de aloinjerto, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor,
 enfermedad de Graves, enfermedad de Raynaud, diabetes de tipo B
 resistente a la insulina, asma, miastenia grave, citotoxicidad mediada por
 anticuerpo, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, síndrome de POEMS
 10 (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y
 síndrome de cambios de la piel), polineuropatía, organomegalia,
 endocrinopatía, gammopatía monoclonal, síndrome de cambios de la piel,
 síndrome de antifosfolípido, pénfigo, escleroderma, enfermedad del tejido
 conectivo mixto, enfermedad idiopática de Addison, diabetes mellitus, hepatitis
 15 activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitiligo, vasculitis, síndrome de post-
 cardiotomía MI, hipersensibilidad de tipo IV, dermatitis de contacto, neumonitis
 de hipersensibilidad, rechazo de aloinjerto, granulomas debidos a organismos
 intracelulares, sensibilidad a fármacos, idiopatía metabólica, enfermedad de
 Wilson, hemacromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, retinopatía
 20 diabética, tiroiditis de Hashimoto, osteoporosis, evaluación del eje
 hipotalámico-pituitaria-adrenal, cirrosis biliar primaria, tiroiditis,
 encefalomiелitis, caquexia, fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica
 neonatal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), linfohistiocitosis

hematofagocítica familiar, condiciones dermatológicas, soriasis, alopecia, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, falla renal aguda, hemodiálisis, uremia, toxicidad, preeclampsia, terapia okt3, terapia anti-cd3, terapia de citocina, quimioterapia, terapia de radiación (incluyendo por ejemplo, sin limitación, astenia, anemia, caquexia y similares), intoxicación crónica por salicilato, y similares, véase, por ejemplo, el "Merck Manual", 12^a-17^a ediciones, Merck & Company, Rahway, Nueva Jersey (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999), "Pharmacotherapy Handbook", Wells y otros, eds., segunda edición, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut (1998, 2000), cada una incorporada completamente como referencia.

La presente invención también provee un método para modular o tratar por lo menos una enfermedad cardiovascular en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, sin limitación, por lo menos uno de: síndrome de choque cardiaco, infarto de miocardio, falla congestiva cardiaca, ataque cerebral, ataque isquémico, hemorragia, síndrome coronario agudo, arteriosclerosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad aterosclerótica diabética, hipertensión, hipertensión arterial, hipertensión renovascular, síncope, choque, sífilis del sistema cardiovascular, falla cardiaca, cor pulmonale, hipertensión pulmonar primaria, arritmias cardiacas, latidos ectópicos atriales, aleteo atrial, fibrilación atrial (sostenida o paroxística), síndrome de postperfusión, respuesta de inflamación de derivación cardiopulmonar, taquicardia auricular caótica o multifocal, taquicardia QRS estrecha regular, arritmias específicas, fibrilación ventricular, arritmias del

fascículo de His, bloqueo atrioventricular, bloqueo de ramificación de fascículo, trastornos isquémicos de miocardio, enfermedad de la arteria coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva dilatada, cardiomiopatía restrictiva, enfermedades

5 cardiacas valvulares, endocarditis, enfermedad pericárdica, tumores cardiacos, aneurismas aórtico y periférico, disección aórtica, inflamación de la aorta, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos vasculares periféricos, trastornos arteriales oclusivos, enfermedad aterosclerótica periférica, tromboangitis obliterante, trastornos arteriales

10 periféricos funcionales, fenómeno y enfermedad de Raynaud, acrocianosis, eritromelalgia, enfermedades venosas, trombosis venosa, venas varicosas, fístula arteriovenosa, linfoderma, lipedema, angina inestable, lesión de reperfusión, síndrome postbombeo, lesión de isquemia-reperfusión, y similares. Dicho método puede comprender opcionalmente administrar una

15 cantidad efectiva de una composición o composición farmacéutica que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de dicha modulación, tratamiento o terapia.

La presente invención también provee un método para modular o

20 tratar por lo menos una enfermedad infecciosa relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, sin limitación, por lo menos una de: infección bacteriana aguda o crónica, procesos infecciosos o parasitarios agudos o crónicos, incluyendo infecciones bacterianas, virales y

fúngicas, infección de VIH /neuropatía de VIH, meningitis, hepatitis (por ejemplo, A, B o C, o similares), artritis séptica, peritonitis, neumonía, epiglotitis, *E. coli* 0157:h7, síndrome urémico hemolítico /púrpura trombocitopénica trombolítica, malaria, fiebre hemorrágica de dengue, leishmaniasis, lepra, síndrome de choque tóxico, miositis estreptocócica, 5 gangrena gaseosa, tuberculosis por *mycobacterium*, *Mycobacterium avium* intracelular, neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedad inflamatoria pélvica, orquitis/epididimitis, legionela, enfermedad de Lyme, influenza a, virus de Epstein-Barr, síndrome hemofagocítico asociado con virus, encefalitis viral 10 /meningitis aséptica, y similares.

La presente invención también provee un método para modular o tratar por lo menos una enfermedad maligna relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, sin limitación, por lo menos una de: leucemia, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), 15 leucemia linfocítica aguda, ALL de células B, células T o FAB, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de célula pilosa, síndrome mielodisplásico (MDS), linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, sarcoma 20 de Kaposi, carcinoma colorrectal, carcinoma pancreático, carcinoma nasofaríngeo, histiocitosis maligna, síndrome paraneoplásico /hipercalcemia de malignidad, tumores sólidos, cáncer de la vejiga, cáncer de la mama, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de la cabeza, cáncer del cuello,

cáncer no poliposo hereditario, linfoma de Hodgkin, cáncer del hígado, cáncer del pulmón, cáncer del pulmón de célula no pequeña, cáncer del ovario, cáncer pancreático, cáncer de la próstata, carcinoma de célula renal, cáncer testicular, adenocarcinomas, sarcomas, melanoma maligno, hemangioma, enfermedad metastásica, resorción de hueso relacionada con el cáncer, dolor de hueso relacionado con el cáncer, y similares.

La presente invención también provee un método para modular o tratar por lo menos una enfermedad neurológica relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, sin limitación, por lo menos una de: enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, cefalea de migraña, complejo de demencia por SIDA, enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple y mielitis transversal aguda; trastornos extrapiramidales y cerebelares tales como lesiones del sistema corticoespinal; trastornos de los ganglios basales; trastornos de movimiento hipercinético tales como corea de Huntington y corea senil, trastornos de movimiento inducidos por fármacos, tales como los inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC; trastornos de movimiento hipocinéticos como la enfermedad de Parkinson; parálisis supranuclear progresiva; lesiones estructurales del cerebelo; degeneraciones espinocerebelares como ataxia espinal, ataxia de Friedreich, degeneración cortical cerebelar, degeneración de sistemas múltiples (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Drager y Machado-Joseph); trastornos sistémicos (enfermedad de Refsum, abetalipoproteemia, ataxia, telangiectasia y trastorno mitocondrial de múltiples sistemas);

trastornos de núcleo desmielinizantes como esclerosis múltiple, mielitis transversal aguda; y trastornos de la unidad motora tales como atrofia muscular neurogénicas (degeneración de células de asta anterior, tales como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil y atrofia muscular espinal juvenil); enfermedad de Alzheimer; síndrome de Down en edad mediana; enfermedad difusa de cuerpos de Lewy; demencia senil de tipo cuerpos de Lewy; síndrome de Wernicke-Korsakoff; alcoholismo crónico; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Hallerorden-Spatz; demencia pugilística; lesión neurotraumática (por ejemplo lesión de la médula espinal, lesión del cerebro, concusión, concusión repetitiva); dolor; dolor inflamatorio; autismo; depresión; ataque cerebral; trastornos cognitivos; epilepsia; y similares. Dicho método puede comprender opcionalmente administrar una cantidad efectiva de una composición o composición farmacéutica que comprende por lo menos un anticuerpo TNF o porción o variante especificada, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de dicha modulación, tratamiento o terapia; véase, por ejemplo, "The Merck Manual", 16ª edición, Merck & Company, Rahway, Nueva Jersey (1992).

La presente invención también provee un método de modulación o tratamiento de por lo menos una herida, trauma o lesión de tejido relacionada con IL-23, o una condición crónica relacionada, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, sin limitación, por lo menos una de: lesión corporal o trauma asociado con cirugía oral, que incluye cirugía

periodontal, extracciones dentales, tratamiento endodóntico, inserción de
 impantes dentales, aplicación y uso de prótesis dentales; o en donde la herida
 se selecciona del grupo que consiste en heridas asépticas, heridas contusas,
 heridas de incisión, heridas de laceración, heridas no penetrantes, heridas
 5 abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas de punción,
 heridas sépticas, heridas de infarto y subcutáneas; o en donde la herida se
 selecciona del grupo que consiste en úlceras isquémicas, llagas de presión,
 fístulas, mordidas severas, quemaduras térmicas y heridas de sitio de
 donador; o en donde la herida es una herida aftosa, una herida traumática o
 10 una herida asociada con herpes.

Las heridas y/o úlceras normalmente se encuentran
 sobresaliendo de la piel o sobre una superficie de la mucosa, o como
 resultado de un infarto en un órgano ("ataque"). Una herida puede ser el
 resultado de un defecto del tejido blando o de una lesión, o de una condición
 15 subyacente. En el presente contexto, el término "piel" se refiere a la superficie
 más externa del cuerpo de un animal, incluyendo un humano, y abarca la piel
 intacta o casi intacta, y también una superficie de piel dañada. El término
 "mucosa" se refiere a la mucosa dañada o no dañada de un animal, tal como
 un humano, y puede ser la mucosa oral, bucal, aural, nasal, pulmonar, ocular,
 20 gastrointestinal, vaginal o rectal.

En el presente contexto, el término "herida" denota una lesión
 corporal con interrupción de la integridad normal de las estructuras de tejido.
 El término también abarca los términos "llaga", "lesión", "necrosis" y "úlceras".

Normalmente el término "llaga" es un término popular de casi cualquier lesión de la piel o membrana mucosa, y el término "úlceras" es un defecto local, o excavación, de la superficie de un órgano o tejido, que se produce por el desprendimiento de tejido necrótico. Lesión se refiere en general a cualquier defecto del tejido. La necrosis se refiere al tejido muerto originado de infección, daño, inflamación o infarto.

El término "herida" usado en el presente contexto denota cualquier herida (véase más abajo una clasificación de heridas) y en cualquier etapa particular del proceso de cicatrización, incluyendo la etapa antes de que se haya iniciado cualquier cicatrización, o incluso antes de hacerse una herida específica como una incisión quirúrgica (tratamiento profiláctico). Los ejemplos de heridas que se pueden prevenir y/o tratar de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, heridas asépticas, heridas contusas, heridas de incisión, heridas de laceración, heridas no penetrantes (es decir, heridas en las que no hay interrupción de la piel pero hay daño de las estructuras subyacentes), heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas de perforación, heridas de punción, heridas sépticas, heridas subcutáneas, etc. Los ejemplos de llagas son llagas de cama, aftas, llagas de frío, llagas de presión, etc. Los ejemplos de úlceras son, por ejemplo, úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera gotosa, úlcera diabética, úlcera isquémica hipertensiva, úlcera de estasis, úlcera venosa, úlcera sublingual, úlcera de submucosa, úlcera sintomática, úlcera trófica, úlcera tropical y úlcera venérea, por ejemplo causada por gonorrea (incluyendo uretritis, endocervicitis y

proctitis). Las condiciones relacionadas con heridas o llagas que se pueden tratar exitosamente de acuerdo con la invención, son las quemaduras, ántrax, tétanos, gangrena gaseosa, escarlatina, erisipela, sicosis barbae, folliculitis, impétigo contagioso, o impétigo ampolloso, etc. Frecuentemente hay cierto

5 traslape en el uso de los términos "herida" y "úlceras", y "herida" y "llaga", y además muchas veces los términos se usan al azar. Por lo tanto, como se mencionó arriba, en el presente contexto, el término "herida" abarca los términos "úlceras", "lesión", "llaga" e "infarto", y los términos se usan indiscriminadamente a menos que se indique de otra manera.

10 Los tipos de heridas que se pueden tratar de acuerdo con la invención también incluyen (i) heridas generales, tales como por ejemplo heridas quirúrgicas, traumáticas, infecciosas, isquémicas, térmicas, químicas y ampollas; (ii) heridas específicas de la cavidad oral, tales como por ejemplo

15 heridas postextracción, heridas endodónticas, especialmente en el tratamiento de quistes y abscesos, úlceras y lesiones de origen bacteriano, viral o autoinmune, heridas mecánicas, químicas, térmicas, infecciosas y liquenoides; son ejemplos específicos las úlceras de herpes, estomatitis aftosa, gingivitis ulcerativa aguda necrosante y síndrome de boca ardiente; y (iii) heridas de la

20 piel, tales como por ejemplo neoplasmas, quemaduras (por ejemplo químicas, térmicas), lesiones (bacterianas, virales, autoinmunes), mordeduras e incisiones quirúrgicas. Otra forma de clasificar las heridas es como (i) pérdida pequeña de tejido debido a incisiones quirúrgicas, abrasiones menores y mordeduras menores, o (ii) pérdida significativa de tejido. Este último grupo

incluye úlceras isquémicas, llagas por presión, fístulas, laceraciones, mordeduras severas, quemaduras térmicas y heridas de sitio de donador (en tejidos blando y duro) e infartos.

Otras heridas que son de importancia con respecto a la presente invención son las heridas como las úlceras isquémicas, llagas por presión, fístulas, mordeduras severas, quemaduras térmicas y heridas de sitio de donador. Las úlceras isquémicas y las llagas por presión son heridas que normalmente cicatrizan muy lentamente, y especialmente en dichos casos es de gran importancia para el paciente un proceso de cicatrización mejorado y más rápido. Además, los costos implicados en el tratamiento de los pacientes que sufren de tales heridas se reducen notablemente cuando la cicatrización mejora y ocurre más rápidamente.

Las heridas de sitio de donador son heridas que ocurren por ejemplo con respecto a la remoción de tejido duro de una parte del cuerpo hacia otra parte del cuerpo, por ejemplo en un trasplante. Las heridas que se originan de dichas operaciones son muy dolorosas y por lo tanto una cicatrización mejorada es muy valiosa. El término "piel" se usa en un sentido muy amplio que abarca la capa epidérmica de la piel y –en aquellos casos en donde la superficie de la piel está más o menos lesionada- también la capa dérmica de la piel. Aparte del estrato córneo, la capa epidérmica de la piel es la capa más externa (epitelial), y a la capa de tejido conectivo más profunda de la piel se le llama dermis.

La presente invención también provee un método para modular o

tratar soriasis, artritis soriática, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y neuritis óptica, entre otras enfermedades enlistadas arriba como relacionadas con IL-23, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluyen, sin limitación, por lo menos una de: enfermedad inmune, enfermedad

5 cardiovascular, enfermedad infecciosa, enfermedad maligna y/o enfermedad neurológica. Dicho método puede comprender opcionalmente administrar una cantidad efectiva de por lo menos una composición o composición farmacéutica que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de dicha modulación,

10 tratamiento o terapia.

Cualquier método de la presente invención puede comprender administrar una cantidad efectiva de una composición o composición farmacéutica que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de dicha modulación,

15 tratamiento o terapia. Dicho método puede comprender opcionalmente la coadministración o terapia de combinación para tratar tales enfermedades o trastornos, en donde la administración de dicho anticuerpo anti-IL-23p19, porción o variante especificada del mismo, comprende además administrar, antes, durante y/o después, por lo menos un agente seleccionado de por lo

20 menos un antagonista de TNF (por ejemplo, sin limitación, un antagonista químico o de proteína de TNF, anticuerpo o fragmento monoclonal o policlonal de TNF, un receptor de TNF soluble (por ejemplo, p55, p70, o p85), o fragmento, polipéptido de fusión del mismo, o un antagonista de molécula

pequeña de TNF, por ejemplo la proteína de unión de TNF I o II (TBP-I o TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept (EnbrelTM), adalimumab (HumiraTM), CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept y similares), un antirreumático (por ejemplo, metotrexate, auranofin, aurotioglucosa, azatioprina, tiomalato de oro y sodio, sulfato de hidroxyclorequina, leflunomida, sulfasalazina), un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano (por ejemplo aminoglicósido, antifúngico, antiparasitario, antiviral, carbapenem, cefalosporina, fluorquinolona, macrólido, penicilina, sulfonamida, tetraciclina, otro antimicrobiano), un antipsoriático, corticosteroide, esteroide anabólico, agente relacionado con la diabetes, mineral, nutriente, agente tiroideo, vitamina, hormona relacionada con calcio, antidiarreico, antitusivo, antiemético, antiulceroso, laxante, anticoagulante, eritropoyetina (por ejemplo epoetin alfa), filgrastim (por ejemplo G-CSF, Neupogen), sargramostim (GM-CSF, Leukine), una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor (por ejemplo basiliximab, ciclosporina, daclizumab), hormona de crecimiento, fármaco de reemplazo hormonal, modulador del receptor de estrógeno, midriático, cicloplégico, agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico, agente radiofarmacéutico, antidepresivo, agente antimaniaco, antisicótico, ansiolítico, hipnótico, simpaticomimético, estimulante, donepezil, tacrina, medicación para el asma, beta-agonista, esteroide para inhalación, inhibidor de leucotrieno, metilxantina, cromolina, epinefrina o análogo, dornasa alfa (Pulmozyme), citocina o

antagonista de citocina. Las dosificaciones adecuadas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells y otros, editores, "Pharmacotherapy Handbook", 2ª edición, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut (2000); "PDR Pharmacopeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000", edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, California (2000), "Nursing 2001 Handbook of Drugs", 21ª edición, Springhouse Corp., Springhouse, Pensilvania, 2001; "Health Professional's Drug Guide" 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, Nueva Jersey, cada una de las cuales se incorpora aquí completamente como referencia.

- 10 Los antagonistas de TNF adecuados para las composiciones, terapia de combinación, coadministración, dispositivos y/o métodos de la presente invención (que comprende además por lo menos un anticuerpo, porción y variante especificadas del mismo de la presente invención), incluyen, sin limitación, anticuerpos anti-TNF (por ejemplo, por lo menos un
- 15 antagonista de TNF como se define arriba), fragmentos de unión de antígeno de los mismos y moléculas receptoras que se unen específicamente a TNF; compuestos que impiden y/o inhiben la síntesis de TNF, la liberación de TNF o su acción sobre células objetivo, tales como talidomida, tenidap, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo pentoxifilina y rolipram), agonistas del
- 20 receptor de adenosina A2b e incrementadores del receptor de adenosina A2b; compuestos que impiden y/o inhiben la señalización del receptor de TNF, tales como los inhibidores de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP); compuestos que bloquean y/o inhiben la separación de TNF de la membrana,

119

tales como inhibidores de metaloproteinasa; compuestos que bloquean y/o inhiben la actividad de TNF, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo captopril); y compuestos que bloquean y/o inhiben la producción y/o síntesis de TNF, tales como los

5 inhibidores de cinasa de MAP.

Como se usa aquí, un "anticuerpo del factor de necrosis tumoral", "anticuerpo TNF", "anticuerpo TNF α ", o fragmento y similares, reduce, bloquea, inhibe, suprime o impide la actividad de TNF α *in vitro*, *in situ* y/o preferiblemente *in vivo*. Por ejemplo, un anticuerpo TNF humano

10 adecuado de la presente invención se puede unir a TNF α e incluye anticuerpos anti-TNF, fragmentos de unión de antígeno de los mismos, y mutantes o dominios especificadosespecíficos de los mismos, que se unen específicamente a TNF α . Un anticuerpo o fragmento TNF adecuado también puede disminuir, suprimir, impedir y/o inhibir la síntesis de ARN, ADN o

15 proteína de TNF, la liberación de TNF, la señalización del receptor de TNF, la separación de TNF de la membrana, la actividad de TNF, la producción y/o síntesis de TNF.

Un ejemplo de un anticuerpo o antagonista de TNF es el anticuerpo quimérico cA2. En la literatura se describen ejemplos adicionales

20 de anticuerpos monoclonales anti-TNF que se pueden usar en la presente invención (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. No. 5,231,024, Möller, A. y otros, *Cytokine* 2(3):162-169 (1990); la solicitud de EE. UU. No. 07/943,852 (presentada el 11 de septiembre de 1992); Rathjen y otros, publicación

internacional No. WO 91/02078 (publicada el 21 de febrero de 1991); Rubin y otros, publicación de patente No. EPO 0 218 868 (publicada el 22 de abril de 1987); Yone y otros. publicación de patente EPO No. 0 288 088 (26 de octubre de 1988); Liang y otros, *Biochem. Biophys Res. Comm.* 137:847-854 (1986); Meager y otros, *Hybridoma* 6:035-311 (1987); Fendly y otros, *Hybridoma* 6:359-369 (1987); Bringman y otros, *Hybridoma* 6:489-507 (1987); y Hirai y otros, *J. Immunol. Meth.* 96:57-62 (1987)).

Moléculas de receptor de TNF

10 Las moléculas de receptor de TNF preferidas útiles en la presente invención son aquellas que se unen a TNF α con alta afinidad (véase por ejemplo Feldmann y otros, publicación internacional No. WO 92/07076 (publicada el 30 de abril de 1992); Schall y otros, *Cell* 61:361-370 (1990); y Loetscher y otros, *Cell* 61:351-359 (1990), dichas referencias se incorporan
15 aquí completamente como referencia), y que opcionalmente poseen baja inmunogenicidad. En particular, son útiles en la presente invención los receptores de superficie celular de TNF de 55kDa (p55 TNF-R) y de 75kDa (p75 TNF-R). También son útiles en la presente invención las formas truncadas de estos receptores, que comprenden los dominios extracelulares
20 (ECD) de los receptores, o porciones funcionales de los mismos (véase por ejemplo Corcoran y otros, *Eur. J. Biochem.* 223:831-840 (1994)). Se han detectado en la orina y el suero formas truncadas de los receptores de TNF que comprenden el ECD, como proteínas de unión inhibitoras de TNF α de 30

kDa y 40 kDa (Engelmann H. y otros, *J. Biol. Chem.* 265:1531-1536 (1990)).

Las moléculas multiméricas de receptor de TNF y moléculas de fusión de inmunorreceptor de TNF, y derivados y fragmentos o porciones de las mismas, son ejemplos adicionales de moléculas de receptor de TNF que son
5 útiles en los métodos y composiciones de la presente invención.

Las moléculas multiméricas de receptor de TNF útiles en la presente invención comprenden todo el ECD, o una porción funcional del mismo, de dos o más receptores de TNF enlazados por medio de uno o más enlazadores de polipéptido, u otros enlazadores no peptídicos como
10 polietilenglicol (PEG). Un ejemplo de tal molécula de fusión de inmunorreceptor de TNF es la proteína de fusión receptor de TNF /IgG. Se han descrito en la literatura moléculas de fusión de inmunorreceptor de TNF y los métodos de su producción (Lesslauer y otros, *Eur. J. Immunol.* 21:2883-2886 (1991); Ashkenazi y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535-10539
15 (1991); Peppel y otros, *J. Exp. Med.* 174:1483-1489 (1991); Kolls y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:215-219 (1994); Butler y otros, *Cytokine* 6(6):616-623 (1994); Baker y otros, *Eur. J. Immunol.* 24:2040-2048 (1994); Beutler y otros, patente de EE. UU. No. 5,447,851; y solicitud de patente de EE. UU. No. 08/442,133 (presentada el 16 de mayo de 1995), cada una de las
20 cuales se incorpora aquí como referencia). También se pueden encontrar métodos para producir moléculas de fusión de inmunorreceptor en Capon y otros, patente de EE. UU. No. 5,116,964; Capon y otros, patente de EE. UU. No. 5,225,538; y Capon y otros, *Nature* 337:525-531 (1989), que se

822

incorporan aquí en su totalidad como referencia.

Las citocinas incluyen cualquier citocina conocida; véase por ejemplo CopewithCytokines.com. Los antagonistas de citocina incluyen sin limitación cualquier anticuerpo, fragmento o mimético, cualquier receptor soluble, fragmento o mimético, cualquier antagonista de molécula pequeña, o cualquier combinación de los mismos.

Tratamientos terapéuticos

Cualquier método de la presente invención puede comprender un método para tratar un trastorno mediado por IL-23, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición o composición farmacéutica que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de dicha modulación, tratamiento o terapia. Dicho método puede comprender opcionalmente la coadministración o terapia de combinación para tratar dichas enfermedades o trastornos, en donde la administración de dicho anticuerpo anti-IL-23p19 (por lo menos uno), porción o variante especificada del mismo, comprende también administrar antes, al mismo tiempo, o después, por lo menos un agente seleccionado de por lo menos un fármaco antiinfeccioso, un fármaco del sistema cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (SNC), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para el tracto respiratorio, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el balance de electrolitos, un fármaco

hematológico, un antineoplásico, un fármaco inmunomodulador, oftálmico, ótico, nasal, tópico, nutriente, o similar, por lo menos un antagonista de TNF (por ejemplo, sin limitación, un anticuerpo TNF o fragmento del mismo, un receptor soluble de TNF o fragmento del mismo, proteínas de fusión del mismo, o un antagonista de TNF de molécula pequeña), un antirreumático (por ejemplo metotrexate, auranofin, aurotioglucosa, azatioprina, etanercept, tiomalato de oro y sodio, sulfato de hidroxicloloroquina, leflunomida, sulfasalazina), un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano (por ejemplo aminoglicósido, antifúngico, antiparasitario, antiviral, carbapenem, cefalosporina, fluorquinolona, macrólido, penicilina, sulfonamida, tetraciclina, otro antimicrobiano), un antisoriático, corticosteroide, esteroide anabólico, agente relacionado con la diabetes, mineral, nutriente, agente tiroideo, vitamina, hormona relacionada con calcio, antidiarreico, antitusivo, antiemético, antiulceroso, laxante, anticoagulante, eritropoyetina (por ejemplo epoetin alfa), filgrastim (por ejemplo G-CSF, neupogen), sargramostim (GM-CSF, Leukine), una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor (por ejemplo basiliximab, ciclosporina, daclizumab), hormona de crecimiento, fármaco de reemplazo hormonal, modulador del receptor de estrógeno, midriático, cicloplégico, agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico, agente radiofarmacéutico, antidepresivo, agente antimaniaco, antisicótico, ansiolítico, hipnótico, simpaticomimético, estimulante, donepezil, tacrina,

medicación para el asma, beta-agonista, esteroide para inhalación, inhibidor de leucotrieno, metilxantina, cromolina, epinefrina o análogo, dornasa alfa (Pulmozyme), citocina o antagonista de citocina. Estos fármacos son muy conocidos, incluyendo formulaciones, indicaciones, dosificación y administración (véase, por ejemplo, "Nursing 2001 Handbook of Drugs", 21^a edición, Springhouse Corp., Springhouse, Pensilvania, 2001; "Health Professional's Drug Guide" 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, Nueva Jersey; "Pharmacotherapy Handbook", Wells y otros, ed., Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia).

Típicamente, el tratamiento de las condiciones patológicas se efectúa administrando una cantidad o dosis efectiva de por lo menos una composición de anticuerpo anti-IL-23p19 que totaliza, en promedio, una escala de por lo menos 0.01 mg a 500 mg, de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 por kg de peso de paciente por dosis, y de preferencia de por lo menos aproximadamente 0.1 mg a 100 mg de anticuerpo/kg de peso de paciente por administración única o múltiple, dependiendo de la actividad específica del agente activo contenido en la composición. Alternativamente, la concentración en suero efectiva puede comprender 0.1-5000 µg/ml de concentración en suero por administración única o múltiple. Las dosificaciones adecuadas son conocidas por los profesionales médicos, y por supuesto dependerán del estado de la enfermedad particular, la actividad específica de la composición administrada, y del paciente particular sometido

al tratamiento. En algunos casos, para lograr la cantidad terapéutica deseada puede ser necesario proveer administración repetida, es decir administraciones individuales repetidas de una dosis particular monitoreada o medida, en donde las administraciones individuales se repiten hasta alcanzar

5 la dosis diaria o efecto deseado.

Opcionalmente, las dosis preferidas pueden incluir aproximadamente 0.1-99 mg/kg/administración, y/o 100-500 mg/kg/administración, o cualquier escala, valor o fracción de las mismas, o para lograr una concentración en suero de aproximadamente 0.1-5000 µg/ml

10 por administración única o múltiple, o cualquier escala, valor o fracción de las mismas. Una escala de dosis preferida para el anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención es de aproximadamente 1 mg/kg, hasta aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, o aproximadamente 12 mg/kg de peso corporal del paciente.

15 Alternativamente, la dosis administrada puede variar dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; edad, salud y peso del receptor; naturaleza y magnitud de los síntomas, tipo del tratamiento concurrente, frecuencia de tratamiento y efecto deseado.

20 Usualmente una dosificación de ingrediente activo puede ser de aproximadamente 0.1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Para obtener los resultados deseados usualmente son efectivos de 0.1 mg/kg a 50 mg/kg, y de preferencia de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg por administración, o en forma de

176

liberación sostenida.

Como un ejemplo no limitativo, se puede dar un tratamiento a humanos o animales como una dosificación única o periódica de aproximadamente 0.1 mg/kg a 100 mg/kg de por lo menos un anticuerpo de la presente invención, o cualquier escala, valor o fracción de la misma, por día, en por lo menos uno de los días 1-40, o alternativamente o adicionalmente por lo menos una de las semanas 1-52, o alternativamente o adicionalmente uno de los años 1-20, o cualquier combinación de los mismos, usando dosis únicas, de infusión, o repetidas.

10 Las formas de dosis (composiciones) adecuadas para administración interna contienen generalmente de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo por unidad o recipiente. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará presente ordinariamente en una cantidad de aproximadamente 0.5-99.999% en peso
15 basado en el peso total de la composición.

Para administración parenteral, el anticuerpo se puede formular como una solución, suspensión, emulsión o polvo liofilizado en asociación, o provisto separadamente, con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dichos vehículos son agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y albúmina de suero humano al 1-10%.
20 También se pueden usar liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites fijos. El vehículo o polvo liofilizado puede contener aditivos que mantienen la isotonicidad (por ejemplo cloruro de sodio, manitol) y estabilidad

química (por ejemplo amortiguadores y conservadores). La formulación se esteriliza por cualquier técnica conocida o adecuada.

Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en la edición mas reciente del "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. Osol, un texto de
5 referencia estándar en este campo.

Administración alternativa

Se pueden usar muchos modos conocidos y desarrollados de acuerdo con la presente invención para administrar cantidades
10 farmacéuticamente efectivas de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención. Aunque se usa la administración pulmonar en la presente descripción, se pueden usar otros modos de administración de acuerdo con la presente invención con resultados adecuados. Los anticuerpos IL-23p19 de la presente invención se pueden suministrar en un
15 vehículo, como una solución, emulsión, coloide, o suspensión, o como un polvo seco usando cualquiera de una variedad de dispositivos y métodos adecuados para administración por inhalación u otros modos aquí descritos o conocidos en la técnica.

Formulaciones y administración parenteral

20 Las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes comunes agua o solución salina estéril, poliaquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal,

naftalenos hidrogenados y similares. Se pueden preparar soluciones acuosas u oleosas para inyección usando un emulsionante o humidificador apropiado y un agente de suspensión de acuerdo con los métodos conocidos. Los agentes para inyección pueden ser un agente diluyente inocuo, no administrable oralmente, tal como una solución acuosa o una solución o suspensión inyectable estéril en un disolvente. Como vehículo o disolvente utilizable son adecuados: el agua, solución de Ringer, solución salina isotónica, etc.; como un disolvente o disolvente de suspensión ordinario se puede usar un aceite no volátil estéril. Para estos fines se puede usar cualquier tipo de aceite y ácido graso no volátil, incluyendo aceites grasos o ácidos grasos naturales, sintéticos o semisintéticos; mono-, o di- o triglicéridos naturales, sintéticos o semisintéticos. La administración parenteral es conocida e incluye, sin limitación, medios convencionales de inyecciones, un dispositivo de inyección sin aguja con presión de gas como se describe en la patente de EE. UU. No. 5,851,198, y un dispositivo perforador de láser como se describe en la patente de EE. UU. No. 5,839,446, incorporadas completamente aquí como referencia.

Suministro alternativo

La invención se refiere además a la administración de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 por un medio parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelial, intracerebelar,

intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal o transdérmico. Se puede preparar una composición de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 para usar por administración parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa) o cualquier otra vía de administración, particularmente en forma de soluciones o suspensiones líquidas; particularmente para uso en administración vaginal o rectal, en formas semisólidas tales como por ejemplo, sin limitación, cremas y supositorios; para administración bucal o sublingual, por ejemplo, sin limitación, en forma de tabletas o cápsulas; o para administración intranasal, por ejemplo, sin limitación, en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles o ciertos agentes; o para administración transdérmica, por ejemplo, sin limitación, en gel, ungüento, loción, suspensión o sistema de suministro de parche con incrementadores químicos tales como sulfóxido de dimetilo, para modificar la estructura de la piel o para aumentar la concentración de fármaco en el parche transdérmico (Junginger y otros en "Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D.S., Eds., p. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. Nueva York 1994), incorporada completamente aquí como referencia), o con agentes oxidantes que permiten la aplicación sobre la piel de formulaciones que contienen proteínas y péptidos (WO 98/53847), o con aplicación de campos eléctricos para crear rutas de transporte transitorio, tales como

electroporación, o para aumentar la movilidad de los fármacos cargados a través de la piel, tal como iontoforesis, o aplicación de ultrasonido, tal como sonoforesis (patentes de EE. UU. Nos. 4,309,989 y 4,767,402) (las publicaciones y patentes anteriores se incorporan completamente aquí como
5 referencia).

Administración pulmonar/nasal

Para administración pulmonar, preferiblemente se suministra una composición de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en un tamaño de
10 partícula efectivo par alcanzar las vías respiratorias inferiores del pulmón o los senos. De acuerdo con la invención, se puede suministrar por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 mediante cualquiera de una variedad de dispositivos de inhalación o nasales conocidos para la administración de un agente terapéutico por inhalación. Estos dispositivos, capaces de depositar
15 formulaciones de aerosol en la cavidad nasal o alvéolos de un paciente, incluyen inhaladores dosificadores, nebulizadores, generadores de polvo seco, atomizadores y similares. También se conocen en la técnica otros dispositivos adecuados para dirigir la administración pulmonar o nasal de anticuerpos. Todos estos dispositivos pueden hacer uso de formulaciones
20 adecuadas para el suministro del anticuerpo en un aerosol. Dichos aerosoles pueden estar comprendidos de soluciones (tanto acuosas como no acuosas) o partículas sólidas.

Los inhaladores dosificadores como el inhalador dosificador

131

Ventolin® típicamente utilizan un gas propulsor y requieren de activación durante la inspiración (véase por ejemplo WO 94/16970, WO 98/35888). Los inhaladores de polvo seco como Turbuhaler™ (Astra), Rotahaler® (Glaxo), Diskus® (Glaxo), Spiros™ (Dura), los dispositivos comercializados por Inhale Therapeutics, y el inhalador de polvo Spinhaler® (Fisons), utilizan activación por respiración de un polvo mixto (US 4668218, Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086, Glaxo, WO 94/08552, Dura, US 5458135, Inhale, WO 94/06498, Fisons, incorporadas completamente aquí como referencia). Los nebulizadores como AERx™ Aradigm, el nebulizador Ultravent® (Mallinckrodt) y el nebulizador Acorn II® (Marquest Medical Products) (US 5404871, Aradigm, WO 97/22376), las anteriores referencias siendo incorporadas aquí completamente como referencia, producen aerosoles de soluciones, mientras que los inhaladores dosificadores, inhaladores de polvo seco, etc., generan aerosoles de partículas pequeñas. Estos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación disponibles comercialmente se consideran representativos de los dispositivos específicos adecuados para la práctica de esta invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Preferiblemente, una composición que comprende por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 es suministrado por medio de un inhalador o un atomizador de polvo seco. Existen varias características deseables de un dispositivo de inhalación para administrar por lo menos un anticuerpo de la presente invención. Por ejemplo, el suministro mediante el dispositivo de inhalación es convenientemente confiable, reproducible y preciso. El

dispositivo de inhalación puede suministrar opcionalmente pequeñas partículas secas, por ejemplo menores de aproximadamente 1 μm , de preferencia de aproximadamente 1-5 μm para una buena respirabilidad.

5 Administración de composiciones de anticuerpo IL-23p19 como una atomización

Se puede producir una atomización que incluye una composición de anticuerpo IL-23p19, forzando bajo presión una suspensión o solución de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a través de una boquilla. El tamaño y configuración de la boquilla, la presión aplicada y la velocidad de alimentación del líquido se pueden elegir para lograr la salida deseada y el tamaño de partícula deseado. Una electroaspersión se puede producir por medio de un campo eléctrico en contacto con una alimentación capilar o de boquilla. Convenientemente, las partículas de una composición de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 suministrado por un atomizador tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 10 μm , de preferencia en la escala de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , y de preferencia de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 3 μm .

Las formulaciones de una composición de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, adecuadas para usar con un atomizador, incluyen típicamente la composición de anticuerpo en una solución acuosa a una concentración de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg de una composición de por lo menos de un anticuerpo anti-IL-23p19, por ml de

solución, o mg/ml, o cualquier escala, valor o fracción dentro de ese intervalo. La formulación puede incluir agentes tales como un excipiente, amortiguador, agente de isotonicidad, conservador, agente tensoactivo y, preferiblemente, zinc. La formulación también puede incluir agentes o excipientes para

5 estabilizar la composición de anticuerpo, tales como un amortiguador, agente reductor, proteína de relleno, o carbohidrato. Las proteínas de relleno útiles para formular las composiciones de anticuerpo incluyen albúmina, protamina, o similares. Los carbohidratos típicos útiles para formular las composiciones de anticuerpo incluyen sacarosa, manitol, lactosa, trehalosa, glucosa, o

10 similares. La formulación de la composición de anticuerpo también puede incluir un agente tensoactivo que puede reducir o impedir la agregación inducida por superficie de la composición de anticuerpo, ocasionada por la atomización de la solución al formar un aerosol. Se pueden emplear varios agentes tensoactivos convencionales, tales como ésteres y alcoholes de ácido

15 graso de polioxietileno y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitol. Las cantidades por lo general varían entre 0.001% y 14% en peso de la formulación. Los agentes tensoactivos especialmente preferidos para los fines de esta invención son monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbato 80, polisorbato 20 o similares. También se pueden incluir en la formulación

20 agentes adicionales conocidos para formular una proteína, como los anticuerpos IL-23p19, o porciones o variantes especificados.

Administración de las composiciones de anticuerpo IL-23p19
mediante un nebulizador

Las composiciones de anticuerpo de la invención se pueden administrar por medio de un nebulizador, tal como por ejemplo un nebulizador de chorro o un nebulizador ultrasónico. Normalmente, en un nebulizador de chorro se usa una fuente de aire comprimido para crear un chorro de aire de alta velocidad a través de un orificio. Conforme el gas se expande mas allá de la boquilla, se crea una región de baja presión que extrae la solución de la composición de anticuerpo a través de un tubo capilar conectado a un depósito de líquido. La corriente de líquido del tubo capilar es cortada en filamentos inestables y gotas conforme sale del tubo, creando el aerosol. Se puede emplear una gama de configuraciones, velocidades de flujo y tipos de deflector para obtener las características de rendimientos deseadas de un determinado nebulizador de chorro. En un nebulizador ultrasónico se usa energía eléctrica de alta frecuencia para crear energía vibracional, mecánica, empleando típicamente un transductor piezoeléctrico. Esta energía es transmitida a la formulación de la composición de anticuerpo, ya sea directamente o a través de un fluido de acoplamiento, creando un aerosol que incluye la composición de anticuerpo. Convenientemente, las partículas de la composición de anticuerpo suministradas por un nebulizador tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 10 μm , de preferencia en la escala de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , y de preferencia de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 3 μm .

Las formulaciones de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 adecuadas para usarse con un nebulizador, ya sea de chorro o ultrasónico, incluyen normalmente una concentración de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg de por lo menos una proteína de anticuerpo anti-IL-23p19 por ml de solución. La formulación puede incluir agentes tales como un excipiente, un amortiguador, un agente de isotonicidad, un conservador, un agente tensoactivo y, preferiblemente, zinc. La formulación también puede incluir un excipiente o agente para estabilizar la composición de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, tal como un amortiguador, un agente reductor, una proteína de relleno, o un carbohidrato. Las proteínas de relleno más útiles para formular una composición de por lo menos de un anticuerpo anti-IL-23p19, incluyen albúmina, protamina o similares. Los carbohidratos típicos útiles para formular por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 incluyen sacarosa, manitol, lactosa, trehalosa, glucosa o similares. La formulación de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 también puede incluir un agente tensoactivo que puede reducir o impedir la agregación inducida en superficie de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, ocasionada por la atomización de la solución al formar un aerosol. Se pueden emplear varios agentes tensoactivos convencionales tales como ésteres y alcoholes de ácido graso de polioxietileno y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán. Las cantidades varían por lo general entre 0.001% y 4% en peso de la formulación. Los agentes tensoactivos especialmente preferidos para los fines de esta invención, son monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbato

80, polisorbato 20, o similares. También se pueden incluir en la formulación agentes conocidos para formular una proteína, tal como una proteína de anticuerpo.

5 Administración de las composiciones de anticuerpo IL-23p19 por medio de un inhalador dosificador

En un inhalador dosificador (MDI), están contenidos en un bote un propulsor, por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 y cualquier otro excipiente o aditivo como una mezcla que incluye un gas comprimido licuado.

- 10 La activación de la válvula dosificadora libera la mezcla como un aerosol que contiene partículas preferiblemente en la escala de tamaño de menos de aproximadamente 10 μm , de preferencia aproximadamente de 1 μm a 5 μm , y muy de preferencia aproximadamente de 2 μm a 3 μm . El tamaño de partícula deseada del aerosol se puede obtener empleando una formulación
- 15 de composición de anticuerpo producida por varios métodos conocidos para el experto en la materia, incluyendo molido por chorro, secado por aspersion, condensación en punto crítico, o similares. Los inhaladores dosificadores preferidos incluyen los fabricados por 3M o Glaxo, y empleando un propulsor de hidrocarburo clorado. Las formulaciones de por lo menos un anticuerpo
- 20 anti-IL-23p19 para usar con un dispositivo inhalador dosificador, incluirán generalmente un polvo finamente dividido que contiene por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 como una suspensión en medio no acuoso, por ejemplo suspendido en un propulsor con la ayuda de un agente tensoactivo.

El propulsor puede ser cualquier material convencional usado para este fin, tal como clorofluorocarburo, un hidrorclorofluorocarburo, un hidrofluorocarburo o un hidrocarburo, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, HFA-134a (hidrofluoroalcano-134a), HFA-227 (hidrofluoroalcano-227), o similares. Preferiblemente el propulsor es un hidrofluorocarburo. El agente tensoactivo se puede elegir para estabilizar el anticuerpo anti-IL-23p19 (por lo menos uno) como una suspensión en el propulsor, para proteger el agente activo contra degradación química y similares. Los agentes tensoactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán, lecitina de soya, ácido oleico, o similares. En algunos casos se prefieren aerosoles de solución usando disolventes tales como etanol. También se pueden incluir en la formulación agentes adicionales conocidos para formular una proteína. Una persona con conocimientos medios en la materia reconocerá que los métodos de la presente invención se pueden realizar mediante la administración pulmonar de composiciones de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19 por medio de dispositivos no descritos en la presente.

Formulaciones y administración oral

Las formulaciones para administración oral se basan en la coadministración de adyuvantes (por ejemplo, resorcinolos y agentes tensoactivos no iónicos tales como éter de polioxietilenoleilo y éter de n-hexadecilpolietileno), para aumentar artificialmente la permeabilidad de las

paredes intestinales, así como también en la coadministración de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFF) y trasilol) para inhibir la degradación enzimática. En el documento US 6,309,663 se enseñan formulaciones para suministrar

5 agentes hidrofílicos que incluyen proteínas y anticuerpo, y una combinación de por lo menos dos agentes tensoactivos, para administración oral, bucal, mucosal, nasal, pulmonar, transmembranal vaginal o rectal. El compuesto constituyente activo de la forma de dosificación de tipo sólido para administración oral se puede mezclar por lo menos con un aditivo, que incluye

10 sacarosa, lactosa, celulosa, manitol, trehalosa, rafinosa, maltitol, dextrano, almidones, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatina, colágeno, caseína, albúmina, polímero sintético o semisintético y glicérido. Estas formas de dosis también pueden contener otros tipos de aditivos, por ejemplo agente diluyente inactivo,

15 lubricante tal como estearato de magnesio, parabeno, agente conservador tal como ácido sórbico, ácido ascórbico, alfa-tocoferol, antioxidante tal como cisteína, desintegrante, aglutinante, espesante, agente amortiguador, agente edulcorante, agente saborizante, agente de perfume, etc.

Tabletas y píldoras se pueden procesar adicionalmente en

20 preparaciones entéricas recubiertas. Las preparaciones líquidas para administración oral incluyen preparaciones de emulsión, jarabe, elixir, suspensión y solución, adecuadas para uso médico. Estas preparaciones pueden contener agentes diluentes inactivos usados ordinariamente en dicho

campo, por ejemplo agua. También se han descrito liposomas como sistemas de suministro de fármaco para insulina y heparina (patente de EE. UU. No. 4,239,754). Mas recientemente, se han usado microesferas de polímeros artificiales de aminoácidos mixtos (proteínoides) para suministrar agentes farmacéuticos (patente de EE. UU. No. 4,925,673). Además, se usan compuestos vehículos descritos en la patente de EE. UU. No. 5,879,681, y en la patente de EE. UU. No. 5,587,753, para suministrar agentes biológicamente activos por vía oral que son conocidos en la técnica.

10

Formulaciones y administración mucosal

Una formulación para administrar por vía oral un agente bioactivo encapsulado en uno o más excipientes de polímero o copolímero biocompatible, preferiblemente un polímero o copolímero biodegradable, produce microcápsulas que debido a su tamaño adecuado hace que el agente alcance los agregados linfáticos de folículo y sean incorporadas por estos, conocidos de otra manera como "parche de Peyer" o "GALT" del animal, sin pérdida de efectividad debida al paso del agente a través del tracto gastrointestinal. En los tubos bronquiales (BALT) y en el intestino delgado se pueden encontrar agregados linfáticos de folículo similares. Los tejidos anteriormente descritos son referidos en general como tejidos linforreticulares asociados mucosalmente (MALT). Para absorción a través de superficies mucosales, las composiciones y los métodos de administración de por lo menos un anticuerpo anti-IL-23p19, incluyen una emulsión que comprende

20

una pluralidad de partículas de submicras, una macromolécula mucoadhesiva, un péptido bioactivo y una fase acuosa continua que promueve la absorción a través de las superficies mucosales, logrando la mucoadhesión de las partículas de emulsión (patente de EE. UU. No. 5,514,670). Superficies de mucosa adecuadas para la aplicación de las emulsiones de la presente invención pueden incluir las vías de administración corneal, conjuntival, bucal, sublingual, nasal, vaginal, pulmonar, gástrica, intestinal y rectal. Las formulaciones para administración vaginal o rectal, por ejemplo supositorios, pueden contener como excipientes, por ejemplo, polialquilenglicoles, vaselina, manteca de cacao y similares. Las formulaciones para administración intranasal pueden ser sólidas y pueden contener como excipiente, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas u oleosas de gotas nasales. Para administración bucal, los excipientes incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, y similares (patente de EE. UU. No. 5,849,695).

Formulaciones y administración transdérmica

Para administración transdérmica, el anticuerpo anti-IL-23p19 se encapsula en un dispositivo de suministro tal como un liposoma o nanopartículas, micropartículas o microcápsula o microesferas poliméricas (referidas colectivamente como micropartículas, a menos que se indique de otra manera). Se conocen varios dispositivos adecuados, incluyendo micropartículas hechas de polímeros sintéticos, tales como ácidos

polihidroxicos como ácido poliláctico, ácido poliglicólico y copolímeros de los mismos, poliortoésteres, polianhídridos, y polifosfazenos, y polímeros naturales tales como colágeno, poliaminoácidos, albúmina y otras proteínas, alginato y otros polisacáridos, y combinaciones de los mismos (patente de EE. 5 UU. No. 5,814,599).

Administración y formulaciones de liberación prolongada

Algunas veces puede ser conveniente suministrar los compuestos de la presente invención al sujeto durante períodos prolongados, 10 por ejemplo, durante períodos de una semana a un año, de una sola administración. Se pueden utilizar varias formas de dosis de liberación lenta, depósito o implante. Por ejemplo, una forma de dosis puede contener una sal inocua farmacéuticamente aceptable de los compuestos que tienen un bajo grado de solubilidad en los fluidos corporales, por ejemplo (a) una sal de 15 adición de ácido con un ácido polibásico tal como ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácidos naftaleno mono- o disulfónico, ácido poligalacturónico y similares; (b) una sal con un catión metálico polivalente tal como zinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, 20 cadmio y similares, o con un catión orgánico formado por ejemplo de N-N dibencil-etilendiamina o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b), por ejemplo una sal de tanato de zinc. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención o, de preferencia una sal relativamente insoluble tal como

las recién mencionadas, se pueden formular en un gel adecuado para inyección, por ejemplo un gel de monoestearato de aluminio, por ejemplo con aceite de ajonjolí. Las sales particularmente preferidas son las sales de zinc, las sales de tanato de zinc, las sales de pamoato, y similares. Otros tipos de formulación de depósito de liberación lenta para inyección contendrían el compuesto o sal disperso para ser encapsulado en un polímero de degradación lenta, inocuo, no antigénico, tal como por ejemplo un polímero de ácido poliláctico /ácido poliglicólico, por ejemplo como se describe en la patente de EE. UU. No. 3,773,919. Los compuestos o, de preferencia las sales relativamente insolubles como las arriba descritas, también se pueden formular en pellas silásticas de matriz de colesterol, particularmente para usar en animales. Formulaciones adicionales de depósito o implante de liberación lenta, por ejemplo liposomas de gas o líquido, son conocidas de la literatura (patente de EE. UU. No. 5,770,222 y "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978).

Habiendo descrito en general la invención, ésta se entenderá mas fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se proveen a manera de ilustración y no se consideran limitativos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Aislamiento de anticuerpos específicos humanos anti-IL-23 humana por despliegue de fago

5

Se han descrito métodos generales para la selección de anticuerpos específicos de antígeno de las colecciones HuCAL™ preparadas en MorphoSys (Knappik y otros, 2000; Krebs y otros, 2001; Rauchenberger y
10 otros, 2003). Se usaron subconjuntos de reserva específicos de la región Vh de la colección de fab HuCAL Gold™ (Kretzschmar & von Ruden, 2002), para la selección de anticuerpos contra IL-23 humana recombinante (hrIL-23). Se usaron varias estrategias de selección diferente que incluyen:

1. Selección contra la proteína IL-23 recombinante que se
15 inmovilizó directamente sobre plástico, con o sin preadsorción de la colección sobre la proteína IL-12 humana recombinante (hrIL-12) adsorbida también directamente sobre plástico. Las proteínas hIL-23 y hIL-12 recombinantes se produjeron en Centocor.

2. Selección con proteína IL-23 recombinante en solución,
20 seguida por recuperación del fago enlazado por captura de la proteína hIL-23 sobre un mAb de hrIL-12p40 inmovilizado. Las selecciones se realizaron con o sin preadsorción de la colección sobre la proteína recombinante hrIL-12 capturada con el mismo mAb.

3. Selección con proteína hrIL-23 con químicamente biotinilada en solución, seguida por captura del fago enlazado con cuentas magnéticas recubiertas con SA. Las selecciones se efectuaron con o sin proteína hrIL-12 en exceso molar como un competidor.

5 ADN de fagémido recuperado se convirtió en masa en un vector de expresión de Fab, y se seleccionaron clonas individuales después de transformación por su unión a hrIL-23 pero no a hrIL-12. La secuenciación de las clonas positivas identificó 76 Fabs únicos.

10

EJEMPLO 2

Caracterización de Fabs

Se produjeron y purificaron Fabs positivos como se describió anteriormente (Knappik y otros, 2000; Krebs y otros, 2001; Rauchenberger y
15 otros, 2003), y se confirmó la especificidad de unión a hrIL-23 pero no a hrIL-12, ni a la subunidad p40 de hrIL-12, (hrp40) en pruebas similares a las que se describen más abajo en el ejemplo 3. Los Fabs confirmados se analizaron para determinar (1) la inhibición de la unión de hrIL-23 al receptor de IL-23 humano (hIL-23R) o al receptor de IL-12 humano $\beta 1$ (hIL-12R $\beta 1$), (2) ausencia
20 de inhibición de la unión de hrIL-12 a IL-12RIL $\beta 1$, (3) inhibición de la unión de hrIL-23 a células TALL-104 que expresan naturalmente IL-23R e IL-12R $\beta 1$, y (4) afinidad de unión a hrIL-23, hrIL-12 y la subunidad hrp40. La especificidad de unión y la afinidad se resumen en el cuadro 1, y la inhibición de la unión de

hrIL-23 a hIL-23R se enlista en el cuadro 2. En el cuadro 1 Fab12A es un estándar de referencia derivado de un mAb específico de IL-12p40. En el cuadro 2 IL-23R-Fc es un estándar de referencia que corresponde al dominio extracelular del IL-23R humano fusionado a un Fc humano.

5 En general, las pruebas de inhibición de receptor fueron similares a las que se describen más abajo en el ejemplo 4 para los derivados de mAb de estos Fabs. Una prueba adicional fue medir la inhibición de la unión de rhIL-23 a las células TALL104. Estas células expresan los receptores humanos de IL-23 e IL-12R beta 1. De los 13 Fabs candidatos 10
10 tenían el perfil de actividad deseado de falta de reactividad con proteínas IL-12 o p40 humanas en cualquier prueba, e inhibición por lo menos parcial de la unión de rhIL-23 al receptor de IL-23. Las secuencias de CDR de seis de los Fabs (4083, 4190, 4205, 4217, 4649, y 4658) se muestran en el cuadro 4 (en negrita). Las secuencias de la región V completas para estos Fabs se
15 muestran en el cuadro 8.

Producción de Fabs en un formato de IgG1 humana

Los Fabs candidatos se clonaron en vectores de formato de mAb IgG1 humana /kappa o lambda, y se produjeron por transfección transitoria en células HEK293 para análisis ulterior como mAbs. En general, 11 de los 13
20 Fabs activos mostraron un perfil deseado como mAbs. Son específicos para IL-23 e inhibieron por lo menos parcialmente la unión de IL-23 humana a la proteína de fusión IL-23R-Fc humana (cuadro 3). Las pruebas y resultados se citan en los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 3**Especificidad de subunidad de los mAbs hIL-23p19 derivados del
despliegue de fago de anticuerpo**

5 Se evaluaron mAbs anti-hIL-23 de ratón purificados en una prueba de ELISA de captura de citocina para determinar su especificidad de subunidad de antígeno. Brevemente, mAbs de IL-23 se depositaron sobre placas y se incubaron con 100 ng/ml de hrIL-23, hrIL-12 y hrp40, respectivamente. Después de la incubación con mAb anti-p40 biotinilado, la
10 unión se detectó usando estreptavidina conjugada con HRP. Se usaron como controles un mAb anti-p40 y un mAb anti-IL-12 (20C2, No. De catálogo 555065, BD Pharmingen, San Diego, California), con especificidad conocida.

 Las figuras 1A y 1B muestran la especificidad de unión para dos de estos mAbs, MOR04083 (igual que 4083) y MOR04190 (igual que 4190).
15 La figura 1A muestra que los mAbs se unen específicamente a hrIL-23 pero no a hrIL-12 ni al monómero hrp40. Como la subunidad IL-23p19 se debe asociar covalentemente con p40 para ser secretada de las células de mamífero, los mAbs de IL-23 que no reconocen el monómero p40 se deben unir a la subunidad IL-23p19 sola, o a un epítipo de unión del heterodímero
20 p19-p40. Por lo tanto, estos mAbs de IL-23 son referidos como los mAbs IL-23p19. En comparación, las 3 proteínas (hrIL-23, hrIL-12 y hrp40) se unen al mAb 12A, un anticuerpo específico anti-p40 humano neutralizador. La figura 1B muestra que los mismos mAbs no se unen a IL-23 murina ni a p40 murino.

En un formato inverso, los mAbs inmovilizados tienen curvas de unión similares a hrIL-23 en solución (figura 2), consistentemente con su afinidad de unión comparable como Fabs (figura 1). La especificidad de unión de éstos y los otros mAbs candidatos se resume en el cuadro 3.

5

EJEMPLO 4

Inhibición de la unión del receptor de IL23 por medio del mAbs IL-23p19

Para demostrar que los mAbs IL-23p19 son anticuerpos neutralizantes contra la subunidad p19, se probó la inhibición causada por los mAbs de la unión de IL-23 e IL-23R. En este experimento, una proteína de fusión IL-23R-Fc humana se inmovilizó en una placa. Esta proteína de fusión consiste en el dominio extracelular del receptor de IL-23 humano fusionado a un segmento Fc humano. Se agregó a la placa hrIL-23 biotinilada, sola o después de preincubación con mAbs IL-23p19 individuales. Se usó IL-23R soluble (IL-23R-Fc) como control positivo. La unión de IL-23 se detectó con estreptavidina conjugada con HRP. Como se muestra en la figura 3A, los mAbs MOR04083 y MOR04190 impiden la unión IL-23/IL-23R con una potencia aproximadamente 3 veces menor que el IL-23R-Fc soluble.

Tampoco hubo inhibición por B21M, un mAb con especificidad no relacionada. En contraste, cuando se inmovilizó en una placa IL-12R β 1, estos mAbs no inhibieron la unión IL-23/IL-12R β 1 (figura 3B). La unión de IL-23 fue inhibida por el mAb neutralizante de p40 CNTO 1275 (igual que mAb 12A), como era

de esperarse. Similarmente, estos mAbs no bloquearon la unión IL-12/IL-12R β 1 (figura 3C). El CNTO 1275 sirvió nuevamente como un control positivo. La inhibición selectiva de la unión IL-23/IL-23R, y la ausencia de interferencia con la unión de IL-12 o IL-23 a IL-12R β 1, también muestran que
 5 estos mAbs de IL-23p19 no se unen a la subunidad p40 y por lo tanto son anticuerpos anti-IL-23p19 humanos neutralizantes. Los estudios de inhibición de receptor con estos mAbs se resumen en el cuadro 3.

EJEMPLO 5

10 Neutralización de la función biológica de IL-23 con mAbs de IL-23p19

Se sabe que IL-23 induce la fosforilación de STAT3 intracelular y la producción de IL-17 por parte de las células T. Por lo tanto, se probó la capacidad de los mAbs IL-23p19 para inhibir estas funciones biológicas de la
 15 IL-23 humana.

En un experimento, células asesinas naturales (NKL) se estimularon con hrIL-23, sola o después de incubación con los mAbs MOR04083 y MOR0190, a 20 ug/ml y 10 ug/ml, respectivamente. El mAb 12A (1 ug/ml) fue el control positivo y C8.3 (10 ug/ml), un mAb anti-p40 humano no
 20 neutralizante, el control negativo. Las células tratadas se tiñeron con anticuerpos anti-fosfo-STAT3 conjugados con fluorocromo y se analizaron por citometría de flujo intracelular (figura 4). Estos mAbs inhiben completamente la fosforilación de STAT3, aunque con una potencia más baja que el mAb anti-

p40 neutralizante 12A. La potencia más baja de los mAbs de IL-23p19 probablemente refleja su afinidad relativamente débil.

En otro experimento, esplenocitos murinos recién aislados se trataron con hrIL-23 preincubada con mAbs IL-23p19 titulados o mAbs de control. Se usó como control positivo hrIL-23 sin preincubación con anticuerpo. Después de tres días de cultivo, los sobrenadantes celulares se recogieron y se analizaron por ELISA usando un equipo doble de ELISA para IL-17 (R&D Systems). Como se muestra en la figura 5A, los mAbs de IL-23p19 MOR04083 y MOR04190 inhibieron la producción de IL-17 mediada por hrIL-23. Estos mAbs también inhibieron la producción de IL-17 inducida por IL-23 nativa producida por PBMC's humanas (figura 5B) y de monomolgus (figura 5C).

En comparación, se probó la capacidad de los mAbs de IL-23p19 para inhibir la producción de IFN_γ inducida por hrIL-12. Brevemente, células NK92MI se trataron con IL-12 preincubada con mAbs de IL-23p19 titulados o mAbs de control (figura 6). Se usó como control negativo IL-12 sin preincubación con anticuerpo, y CNTO 1275 como control positivo. El análisis de ELISA realizado 24 horas después de la estimulación no mostró ningún efecto de los mAbs de IL-23p19 MOR04083 y 4190 sobre la producción de IFN_γ inducida por IL-12, demostrando que los anticuerpos no se unen ni neutralizan la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23. Los resultados de estas pruebas se resumen en el cuadro 3.

EJEMPLO 6**Identificación de epítoto de los mAbs de IL-23p19**

Se realizaron análisis de unión competitiva para determinar si los
5 mAbs IL-23p19 neutralizantes se unen a epítotoes de IL-23p19 similares o
diferentes. Los resultados para mAbs MOR04083, MOR04190 y MOR04217
se muestran en la figura 7. Los mAbs de IL-23 se depositaron individualmente
sobre placas de ELISA. Se agregaron mAbs de competencia, seguido por la
adición de hrIL-23 biotinilada. Como control positivo se usó el mismo mAb
10 para depositar que el mAb competidor ("autocompetencia"). La unión de IL-23
se detectó usando estreptavidina. Los tres mAbs mostraron competencia
cruzada en grados variables, indicando la unión en sitios espacialmente
relacionados.

15

EJEMPLO 7**Maduración de afinidad de Fabs neutralizantes candidatos**

Se seleccionaron los Fabs MOR04083, 04190, 04649 y 04658
para maduración de afinidad independiente basándose en la caracterización
20 anterior en formatos de Fab y mAb. Utilizando la característica de casete del
sistema HuCalTM (Knappik y otros, 2000), se construyeron dos colecciones de
fagos variantes para cada Fab, una para la CDR3 de la región variable de
cadena ligera (VL), y el otro para CDR2 de la región variable de cadena

pesada (VH). Estas colecciones se seleccionaron contra hrIL-23 biotinilada en solución bajo severidad variable de lavado y concentración de antígeno. Se recuperaron 35 Fabs únicos, cada uno mostrando mejoramiento de la actividad de unión con respecto al Fab parental inicial. Subsiguientemente, se seleccionaron tres Fabs adicionales (5267, 5268 y 5269; todos variantes de VL-CDR3 de 4083) en una segunda ronda de selección. Las secuencias de CDR de los Fabs parentales, los derivados maduros de las colecciones de VL-CDR3 o VH-CDR2, y variantes de esas secuencias, se muestran en los cuadros 4A y 4B. En el cuadro 8 se muestran las secuencias completas de la región V.

EJEMPLO 8

Producción y caracterización de Fabs maduros de afinidad

Los 38 Fabs seleccionados se produjeron, se purificaron y se caracterizaron esencialmente como se describe en los ejemplos 2-4 anteriores. Diez de los Fabs dieron rendimientos muy bajos o mostraron patrones heterogéneos en cromatografía de exclusión de tamaño y se excluyeron de análisis ulterior. Los 28 Fabs restantes se analizaron para determinar su especificidad de unión, afinidad e inhibición de la unión del receptor. Todos los Fabs fueron específicos para IL-23p19 y tuvieron una afinidad 10-500 veces superior por hrIL-23 que los Fab parentales correspondientes (cuadros 5 y 6). Todos mostraron valores de CI_{50} mejorados

para inhibición de la unión de hrIL-23 a la proteína de fusión IL-23R-Fc y, como los Fabs parentales, no inhibieron la unión de IL-23 ni IL-12 a la proteína de fusión Fc del receptor IL-12Rb1 (cuadros 5 y 6). Como se esperaba de estos resultados, ninguno de los Fabs inhibió la unión de hrIL-23 a las células TALL-104, medida por citometría de flujo, consistentemente con la ausencia similar de inhibición con los Fabs parentales.

EJEMPLO 9

Producción y caracterización de los Abs maduros de afinidad en un formato de mAb

Se clonaron 34 de los 35 Fabs seleccionados en vectores de formato mAb IgG1 humana /kappa o lambda, y se produjeron como mAbs mediante transfección transitoria en células HEK293 para análisis ulterior. Todos los anticuerpos se evaluaron para determinar la inhibición de la producción de IL-17 como se describe arriba en el ejemplo 5 (cuadro 7). En la mayoría de los casos, cada uno de los derivados maduros fue más potente que su progenitor correspondiente, con mejoramientos en CI_{50} de hasta 200 veces. Las propiedades bioquímicas de los 34 mAbs se evaluaron mediante SDS-PAGE y cromatografía de exclusión de tamaño para indicaciones de agregación, heterogeneidad de cadena, y formación incompleta de enlace disulfuro entre las cadenas pesada y ligera y en la región de gozne.

Del análisis bioquímico y de actividad combinada se seleccionaron 7 mAbs para un análisis más detallado, por lo menos uno de cada anticuerpo parental original. Los anticuerpos MOR05058 y 05059, derivados de las colecciones de diversidad VL CDR3 de MOR04649, se excluyeron de este conjunto (véanse los ejemplos 10 y 11). Todos los candidatos seleccionados inhibieron la producción de IL-17 inducida por IL-23 nativa de PBMCs humanas (figura 8) y de mono cinomolgus (no mostrado). Como se esperaba, todos inhibieron la unión de hrIL-23 a la proteína de fusión hrIL-23R-Fc con una potencia mayor que la del mAb de control IL-23A (figura 9). Con la posible excepción de MOR05053, estos mAbs seleccionados no inhibieron la bioactividad de IL-12 nativa (no mostrado), consistentemente con la ausencia de unión de los disponibles como Fabs para la proteína hrIL-12.

EJEMPLO 10

Producción y caracterización de mAbs de combinación de cadena cruzada

Los Fabs MOR04190, 04649 y 4658 parentales produjeron los Fabs mejorados de las colecciones de diversidad VH CDR2 y VL CDR3. Los Fabs derivados de MOR04649 fueron de interés particular debido a su actividad relativamente potente de los dos tipos de colecciones. Sin embargo, el Fab MOR04649 parental contiene un sitio de N-glicosilación enlazado predicho pero potencialmente desfavorable en VH CDR2 que no está presente

en ninguno de los 6 Fabs mejorados derivados de la colección VH CDR2. Para eliminar este sitio de glicosilación y probar el potencial de actividad mejorada, las cadenas pesadas de MOR05042 y 05045 se expresaron con las cadenas ligeras de MOR05058 y 5059 en células HEK293 (cuadro 4C -mAbs 5 42-58, 42-59, 45-58, y 45-59). Ninguna de las combinaciones fueron antagonistas más potentes (producción de IL-17 e inhibición de la unión de IL-23 a IL-23R) que los mAbs de cadena donadora respectivos, y cada uno mostró mayor tendencia a la agregación según la cromatografía de exclusión de tamaño (no mostrada).

10

EJEMPLO 11

Mutagénesis de sustitución de mAbs maduros seleccionados y su caracterización

15 Se introdujeron sustituciones de aminoácido en mAbs seleccionados para eliminar el sitio de glicosilación N-enlazado predicho o conformar los extremos amino de las regiones variables con su secuencia de región V de línea germinal humana predicha más cercana. El sitio de glicosilación N-enlazado predicho en la Vh de 5058 y 5059 ("NYS" en CDR2, 20 igual que en el Vh parental de MOR04649), se eliminó por sustitución de arginina (4649r) o ácido aspártico (4649d) de la asparagina en la posición 59 (numeración directa). Las secuencias de CDR de estas regiones VH se muestran en el cuadro 4A y las secuencias completas de región V se dan en

el cuadro 8. Estas variantes se produjeron por expresión transitoria en células HEK 293 y se purificaron por cromatografía de afinidad de proteína A. Estos mAbs mostraron una potencia mejorada con respecto a los anticuerpos parentales en su inhibición de la producción de IL-17. La sustitución de arginina en MOR05059 tuvo el mejor perfil basado en la actividad y caracterización bioquímica y se denominó mAbs 3759 (cuadro 4C).

Se seleccionaron los mAbs 504O y 3759 como las guías principales basándose en sus actividades y caracterización bioquímica. Las sustituciones de aminoácido se introdujeron para conformidad con la secuencia de anticuerpo de línea germinal humana y se hizo sustitución de un solo aminoácido en la región VL= 5040 para invertir una mutación de estructura de vuelta a la línea germinal, sustituyendo con una valina la treonina en la posición 86.

Las secuencias de aminoácidos cambiadas del formato de mAb original fueron de la siguiente manera:

Anticuerpo	VH	VL
5040 E(3) a Q	D(1) a E, T(86) a V	
3759	Q(1)E(3) a EQ	D(1)I(2) a QS

El cambio de E3 a Q en VH en los dos anticuerpos es la reversión de una sustitución E introducida por clonación del Fab en el vector de formato mAb. Q estaba presente en esta posición en los Fabs originales y se puede usar como una variante a la sustitución E en varios mAbs.

Estas variantes se designan como 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS}. Las regiones V componentes de 5040^{Q/EV} son 5040 VH y 4190^{EV} VL (cuadro 4C). Las regiones V componentes de 3759^{EQ/QS} son 4649^E VH y 5059^{QS} VL (cuadro 4C). Las secuencias de las CDRs y las regiones V completas de las cadenas componentes de los dos anticuerpos se muestran en los cuadros 4 y 8, respectivamente. Se pueden identificar sustituciones similares para cualquiera de los candidatos por comparación con sus secuencias de línea germinal humana predichas.

Los mAbs 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} se produjeron por expresión transitoria en células HEK 293 y se purificaron por cromatografía de afinidad de proteína A. Estos mAbs retienen especificidad completa para IL-23 humana con respecto a IL-12 y p40, como se muestra en la figura 10. Estos mAbs inhiben la unión de IL-23 humana recombinante a IL-23R-Fc, y son más potentes que la referencia, mAb23A (figura 11 A). Como era de esperarse de su perfil de especificidad, no inhiben la unión de IL-23 (figura 11B) ni IL-12 (figura 11C) a IL-12Rβ1. Consistentemente con este patrón de inhibición de receptor, estos mAbs no inhiben la producción de IFN_γ inducida por IL-12 en las células NK92M1 (figura 12), pero inhiben la producción de IL-17 inducida por IL-23 recombinante (figura 13) y nativa (figura 14) en esplenocitos murinos. Estos mAbs también muestran una inhibición muy fuerte de la inducción de IL-17 por IL-23 nativa del mono cinomolgus (figura 15), mostrando un alto grado de reactividad cruzada con IL-23 del mono cinomolgus. Estos mAbs también inhibieron la fosforilación de STAT3

inducida en células NK humanas por IL-23 humana recombinante (no mostrado).

Los mAbs 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} reconocen epítopes colocados cercanamente en IL-23, como lo muestra su inhibición de la unión de mAb23A (figura 16A) y su competencia recíproca entre sí (figuras 16B y 16C). El epitope de mAb23A se ha mapeado sobre p19 humana en la región alrededor de I93-G105:

I₉₃HQGLIFYEKLLG₁₀₅.

Los resultados de competencia muestran que los epítopes para mAbs 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} están en la misma región.

EJEMPLO 12

Variantes de secuencia codificadora de los mAbs 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} y su caracterización

15

La secuencia codificadora de las regiones variables de los anticuerpos se construyó por ingeniería en tres variantes de secuencias codificadoras diferentes para evaluar el impacto sobre la expresión de estas proteínas. La primera variante usó los codones obtenidos de la colección original, con unas pocas sustituciones de nucleótidos para remover sitios de empalme de ARNm de consenso. La segunda variante, intercambio de codón de línea germinal (GCE), se diseñó alineando las secuencias de aminoácidos de la región variable con los genes de línea germinal, identificando el gen de

20

línea germinal coincidente más cercano, y reemplazando los codones de la secuencia codificadora original con los codones sinónimos que son utilizados en el gen de línea germinal. En las posiciones en donde el residuo de aminoácido no tiene una coincidencia con los genes de línea germinal, fue

5 sustituido el codón original con el codón que se usa a la frecuencia más alta en proteínas humanas altamente expresadas. La tercera variante de codón fue diseñada reemplazando los codones de anticuerpo iniciales con el codón que es usado a la frecuencia más alta en proteínas humanas altamente expresadas. Cada variante de codón se expresó, como se midió por

10 transfección transitoria en células HEK 293 y células CHO. Este resultado muestra que se pueden establecer transfectantes de línea celular estables en estas células y probablemente otras células hospederas, y se puede usar la variante que se expresa más altamente para el desarrollo de una línea de células de producción. Los mAbs se evalúan como se describe en el ejemplo

15 11, además de otros análisis de las propiedades funcionales y bioquímicas y biofísicas. El cuadro 9 muestra las secuencias de nucleótidos variables de la cadena pesada y ligera para las variantes de mAb 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS}.

Para los fines de esta invención, se determina 70-100% de identidad de secuencia de aminoácidos o nucleótidos (es decir, 90, 91, 92, 93,

20 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, o cualquier escala o valor dentro de éstos), usando un algoritmo de computadora adecuado, como es conocido en la técnica.

EJEMPLO 13**Anticuerpo anti-IL-23p19 en el modelo de soriasis de ratón**

La variante de mAb 3759^{EQ/QS} se evaluó con respecto a su
5 capacidad para suprimir aspectos de la soriasis en un modelo de ratón
humanizado. Piel no lesionada de pacientes de soriasis se traspuntó en
ratones inmunodeficientes y después de la aceptación de los injertos, el
proceso soriático se activó por inyección intradérmica de células T activadas
autólogas. Los ratones se trataron por vía intraperitoneal una vez a la semana
10 con 10 mg/kg de anticuerpo. Ratones de control se trataron con vehículo o
con ciclosporina A. Los pesos corporales de los ratones se determinaron en
una base semanal.

Después de tres semanas de tratamiento, se sacrificó a los
ratones y se evaluaron las biopsias de piel transplantada con respecto al
15 grosor epidérmico, citoqueratina 16 y los números de células HLA-DR y Ki-67
positivas en la epidermis.

Este estudio muestra que el anticuerpo anti-IL23p19 fue efectivo
para inhibir el engrosamiento epidérmico y la proliferación de queratinocito
(por ejemplo, tinción de Ki-67), a una dosis de 10 mg/kg. El grado de
20 inhibición fue comparable al alcanzado con ciclosporina A. El tratamiento con
anticuerpo no estuvo asociado con supresión significativa de HLA-DR ni
citoqueratina 16. El tratamiento con ciclosporina A tampoco tuvo un efecto
significativo sobre HLA-DR ni citoqueratina 16. Estos datos sugieren que el

anticuerpo puede ser efectivo para suprimir la hiperplasia epidérmica en la soriasis.

El modelo de ratón humanizado de soriasis se basa en los experimentos descritos por Wrone-Smith y otros, 1996, "Dermal injection of immunocytes induces psoriasis". *J. Clin. Invest.* 98:1878-1887. Es el único modelo preclínico disponible en el cual se pueden monitorear *in vivo* los efectos de los fármacos sobre el desarrollo de una lesión soriática humana. Para ejecutar el modelo, biopsias de piel no lesionada (5 mm) de pacientes voluntarios con soriasis se transplantan en ratones receptores inmunodeficientes. Simultáneamente, los pacientes donan sangre de la cual se aíslan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y se conservan en frío. Las PBMC son estimuladas con superantígeno durante un período de 48 horas antes de la inyección intradérmica en la piel transplantada autóloga (tres semanas después del trasplante). Las células activadas inyectadas reaccionan con la piel humana dando como resultado la hiperproliferación de la epidermis. La lesión se caracteriza por rebordes alargados (regulares e irregulares) e hiperplasia epidérmica marcada de queratinocitos con diferenciación alterada.

Materiales y métodos

20	Sustancia de prueba	
	Peso molecular de Ab	: 150,000 daltons
	Solubilidad en agua	: >20 mg/ml
	Control de compañía	: PBS

5	Compuesto de referencia	: Ciclosporina A
	Peso molecular	: 1202.63 daltons
	Proveedor	: Wako GmbH
	Número de lote	: EWP5926
	Número de catálogo	: 039-16301
	Condiciones de almacenamiento	: 2-10°C
10	Vehículo para el compuesto de referencia	: Hidroxipropilcelulosa (HPC)
	Proveedor	: Nippon Soda Co., Ltd Japón
	Número de lote	: HPLC-L 9004-64-2
	Número de catálogo	: NDA-1011
	Condiciones de almacenamiento	: ±21°C

La sustancia de prueba se analizó en el modelo de ratón humanizado de soriasis en un agente de formulación. Los compuestos se almacenaron a 4°C hasta su uso. La ciclosporina A y la solución de hidroxipropilcelulosa (vehículo de CsA) fueron provistas y preparadas por TNO. La hidroxipropilcelulosa al 0.5% se preparó en agua destilada y se esterilizó a una temperatura de 120°C durante 25 minutos. Después de la esterilización, la HPC se guardó 4°C hasta usarse. Inmediatamente antes del tratamiento intraperitoneal, se pesó la cantidad requerida de CsA y se mezcló con vehículo usando un mortero. Se preparó una suspensión homogénea estable mezclando una cantidad requerida pulverizada de CsA con el vehículo

de HPC, hasta un volumen total de 200 µl por ratón (resuspendido segundos antes del tratamiento).

Ratones

Nomenclatura: NIH-*lyst*^{bg} *Foxn1*^{nu} *Btk*^{xid}, código de cepa 201

5 (homocigótico); Origen: la mayoría denominados comúnmente NIH-III, se desarrolló en el National Institutes of Health, Bethesda. Además del gen nude, que resulta en la ausencia de timo y función de células T, este ratón tiene otras dos mutaciones importantes para regular la función del sistema inmune. Estas son designadas como el defecto inmune ligado a x (*xid*) y

10 beige (*bg*). Los ratones beige tienen una deficiencia severa en células asesinas naturales (NK) (Roder y otros, 1979). Los ratones con la mutación *xid* tienen defectos funcionales en los linfocitos B (Scher y otros, 1980). Esta triple deficiencia tiene el efecto de que estos ratones pueden servir como

15 hospederos para líneas de tumor, que no crecerán o crecerán muy lentamente en los ratones sin pelo. El injerto de células madre hematopoyéticas humanas en ratones *bg-nu-kid* ha sido descrito por Kamel-Reid y Dick (1988). La magnitud en la deficiencia de linfocitos B y células NK independientes de células T en los NIH-III no ha sido establecida. Color: sin pelo, piel pigmentada gris claro a oscuro.

20 Ratones BNX machos (homocigoto NIH-III), de 8 semanas de edad, fueron provistos por Charles River (EE. UU.) y suministrados a TNO. Se aclimataron a las condiciones de laboratorio durante por lo menos siete días antes del trasplante. Los ratones se mantuvieron en cuartos ventilados

con 9-11 cambios de aire por hora y se mantuvieron a una temperatura de $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa promedio de 55% (40-70%). La iluminación fue artificial con una secuencia de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Antes del trasplante, los ratones se alojaron individualmente en jaulas macrolon de tipo 2 sobre aserrín. Después del trasplante los ratones se alojaron individualmente en jaulas ventiladas. El reporte de salud de estos ratones recibido del proveedor no mostró patógenos en estos animales.

Antes del trasplante en los ratones, éstos se aclimataron durante una semana. Después del trasplante, los ratones con trasplante aceptado (determinado por examen macroscópico con respecto a la apariencia general, daño, heridas, integración y enrojecimiento), se distribuyeron aleatoriamente en los grupos de tratamiento. Los criterios de aleatorización aplicados fueron la prevención de:

1. La unión de biopsias coincidentes de donador en un grupo.
2. La distribución de biopsias coincidentes de donador en grupos de dosis escalada tanto como fuera posible.

Se consideraron adecuados 61 ratones trasplantados (de un total de 72 ratones trasplantados) para su inclusión en el estudio, y esto permitió 9 grupos de ratones (6 a 7 ratones por grupo).

Subsiguientemente, PBMCs activadas de los pacientes (0.5×10^6 /trasplante) se inyectaron en los trasplantes autólogos (día 0). En general, los fenotipos de PBMCs activadas (después de cultivo durante 48 horas y antes de la inyección), determinados regularmente por citometría de

flujo (no evaluada en este estudio), muestran células CD3+ (20-85% de la población total de células), células CD4+ (20-60% de la población total de CD3), células CD8+ (20-55% de la población total de CD3), CD4+ CD8+ (5-20% de la población total de CD3), células CD25+ (30-65% de la población total de CD3), células HLA-DR+ (5-20% de la población total de CD3), células CD69+HLA-DR+ combinadas (10-55% de la población total de CD3), células CD54+ (50-85% de la población total de CD3), y células CD49d+ (10-60% de la población total de CD3). Además, de la mayoría de los marcadores de activación y emigración anteriormente mencionados son regulados positivamente en comparación con el día 0 o 1 después de la activación *in vitro* por SEB.

Los ratones se trataron desde el día -1 hasta el día 21 mediante administración intraperitoneal de 200 μ l de compuesto o vehículo. Un grupo de control se trató por vía oral con CsA. El efecto del tratamiento con anticuerpo anti-IL2319 se evaluó en un estudio de 21 días a una dosis ip semanal de 10 mg/kg. Ratones tratados con el vehículo (PBS) sirvieron como control negativo. Se administró ciclosporina A (20 mg/kg, por vía oral) una vez al día durante un período de 21 días y sirvió como control positivo. El peso corporal se midió una vez a la semana, empezando 3 días antes de comenzar el tratamiento.

Parámetros de resultado

Grosor epidérmico (μ m)

HLA-DR (epidermis)

Ki-67 (epidermis)

Citoqueratina 16 (epidermis)

Preparación de las biopsias de piel y transplante

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los donadores de piel. Todos los pacientes adultos fueron diagnosticados clínicamente por un dermatólogo como pacientes que sufrían de soriasis vulgar. Los pacientes no padecían soriasis extensa ni rebasaban una puntuación de PASI de 6. Los pacientes no se sometieron a terapia de luz o cualquier terapia sistémica (por ejemplo, metotrexate, ciclosporina o cualquier terapia dirigida a TNF- α). Los

10 pacientes se aceptaron como donadores si usaban localmente corticosteroides, cuando era necesario, o cremas básicas para impedir la resequedad de la piel. La edad, sexo o duración/historia de la enfermedad no fueron parte de los criterios de inclusión o exclusión.

De cada paciente de soriasis se obtuvieron tres biopsias de piel no lesionada (5 mm de diámetro) y aproximadamente 30 ml de sangre. Después de tomar las biopsias de piel y remover la grasa subcutánea, las biopsias de piel se guardaron en tubos estériles que contenían vendajes quirúrgicos estériles humedecidos con solución salina a una temperatura de aproximadamente +4°C. El transporte de la piel y la sangre al laboratorio se

20 efectuó en el transcurso de 7 horas después de la recolección. Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) se aislaron de la sangre por centrifugación por densidad y se conservaron en frío a -140°C.

Las biopsias de piel se transplantaron en ratones BNX

inmunodeficientes en el panículo carnoso (región posterior del cuello) después de la remoción quirúrgica de todo el grosor de la piel de los ratones. Las biopsias de piel humana reemplazaron la piel de ratón recién retirada y se cubrieron con cinta quirúrgica Op-site (Smith y Nephew, Hoofddorp, Holanda),
 5 seguido por cinta quirúrgica regular. Los ratones se revisaron una vez al día con respecto a la integridad de los vendajes. En caso de pérdida o daño del vendaje, inmediatamente se aplicó un vendaje nuevo.

Tres semanas después del trasplante, las biopsias se integraron bien en el tejido del ratón; mantuvieron todas las características
 10 humanas y no sobrecrecieron con el tejido de ratón. Antes de distribuir los ratones aleatoriamente en los diferentes grupos de tratamiento, las biopsias se examinaron y registraron con respecto a su apariencia general, daño, o heridas, y diferencias en el color de la piel de las biopsias que pertenecen al donador. Subsiguientemente solo se incluyeron biopsias intactas y se
 15 distribuyeron aleatoriamente en el estudio como se describe arriba. Las biopsias no se incluyeron en caso de daño/herida del injerto, o en caso de que una biopsia que pertenece a un donador difiriera extensamente con respecto al color de la piel. Subsiguientemente, a estos trasplantes integrados e incluidos se les inyectaron PBMCs autólogas activadas con superantígeno
 20 (véase más abajo).

Células mononucleares de sangre periférica de donador

Las PBMCs de los donadores se cultivaron durante un período de 48 horas en IMDM (Biowhitaker, Lote No. 2MB0103) suplementado con

suero fetal de becerro (10%) y estimulado con 1µg/ml de enterotoxina B de estafilococo (SEB; Toxin Technology, Florida, EE. UU.; Lote No. 51497B), en presencia de 40 U/ml de IL-2 recombinante humana (Preprotech Inc, provista por Tebu-bio cat.no. 200-02). Las células se cultivaron en placas de cultivo de fondo plano de 24 pocillos (Costar). Después de cultivar durante 48 horas, las células se cosecharon y se lavaron dos veces con PBS que contenía albúmina de suero bovino al 0.5%, y una vez con PBS solo. Las PBMCs se resuspendieron en PBS a 5×10^6 células viables por ml, y se inyectaron 100µl por vía intradérmica en los transplantes de piel autóloga para iniciar la diferenciación soriática anormal.

Crioconservación de tejidos de biopsia y recolección de suero

Para obtener los tejidos de biopsia humana, se sacrificó a los ratones mediante asfixia con CO₂. Las biopsias se extrajeron manteniendo adherido un pequeño borde de piel de ratón. Rápidamente después de la disección, las biopsias se incrustaron en Tissue-Tec y se congelaron en nitrógeno líquido para ser almacenadas en recipientes de aluminio marcados. Rápidamente después del sacrificio, se extrajo la sangre mediante punción cardíaca en tubos no coagulados. Las muestras de sangre se dejaron coagular a temperatura ambiente durante 45 minutos. Antes de centrifugar (1400 RPM durante 10 minutos a 4°C), las muestras se colocaron en hielo fundido durante 1 hora. Rápidamente después de centrifugar, los sobrenadantes de suero se recolectaron y guardaron a -80°C.

Evaluación histológica

Se realizó tinción histológica en los tejidos crioconservados. Se prepararon secciones transversales diagonales (10 μ m), cubriendo todas las capas de la piel (no mostrado: el estrato córneo y la epidermis de la biopsia transplanteda están localizadas encima; el tejido murino forma el basamento para la piel humana transplanteda).

Tinción con hematoxilina para determinar el grosor epidérmico

Tres secciones seleccionadas del centro de la biopsia se tiñeron con hematoxilina-eosina y se evaluaron a una amplificación de 200 veces. Se midió el grosor usando el sistema de procesamiento y análisis de imagen LeicaQWin (Leica Imaging Systems Ltd, versión 2.2a, Cambridge, Inglaterra). El grosor de reborde se midió como un parámetro representativo para el desarrollo de las lesiones. Si no estaban presentes rebordes claros (o inter-rebordes), se dio un valor medio suponiendo que la epidermis es un reborde largo. De cada sección se incluyó en el grosor promedio el resultado de un mínimo de 4 observaciones microscópicas. A partir de esto se calculó el grosor epidérmico promedio ("corregido") por corrección para la amplificación microscópica.

Tinción de HLA-DR

Dos secciones por biopsia se tiñeron con anti-HLA-DR humano de ratón (antígeno NCL-LN3, Nova Castra, lote 109207) y se evaluaron a una amplificación microscópica de 400x. El número total de células positivas en la epidermis en secciones representativas se determinó y se presentó como el

número de células HLA-DR positivas por observación. De cada sección el resultado mínimo de 4 observaciones microscópicas se incluyó en el valor medio [tinciones inmunohistoquímicas epidérmicas y dérmicas de pacientes de soriasis con placa de lesión muestran un aumento de la expresión de HLA-DR, suministrando más apoyo a la hipótesis de que mecanismos inmunológicos desempeñan una función importante en la patogénesis de la soriasis; véase también Gotlieb y otros, *J. Exp. Med*, 1986].

Tinción de Ki-67 (proliferación de queratinocito)

10 Dos secciones se tiñeron con anti-Ki-67 humana de ratón (BD Biosciences 556003) y se evaluaron a una amplificación microscópica de 400x. El número total de células positivas en la epidermis en secciones representativas se determinó y se presentó como el número de células Ki-67 positivas por mm². Para cada sección, los resultados de un mínimo de 4
15 observaciones microscópicas se incluyó el valor medio [KI-67 es una proteína específica del ciclo celular que puede detectar células en división activa; en lesiones de la piel soriática, Ki-67 es un marcador muy específico para la hiperproliferación de queratinocito o epidérmica, que es una característica clave de la soriasis; véase también Wraight y otros, *J. Invest. Dermatol*, 1997].

20

Tinción de CK-16 (expresión de citoqueratina 16)

Una sección representativa se tiñó con anti-citoqueratina 16 humana de ratón (Chemicon, Cat. no CBL273, fecha de caducidad febrero del

2007), y se evaluó a una amplificación microscópica de 400x. La expresión de citoqueratina-16 en la epidermis se determinó de acuerdo con un método de puntuación para evaluar la distribución de CK-16 en una escala de 3 puntos, descrita por Jongh y otros, *J. Invest Dermatol* 125:1163-1173, 2005. De acuerdo con la escala de puntuación, una puntuación de 0 representa la ausencia de CK-16, una puntuación de 1 representa la distribución remendada de CK-16, y una puntuación de 2 representa una distribución continua de CK-16. Para cada sección de biopsia se evaluó la longitud completa de la epidermis. Las puntuaciones acumulativas e incidencia por grupo se determinaron y presentaron [la regulación de la diferenciación de queratinocitos es particularmente importante en la soriasis, y uno de los marcadores importantes de la piel hiperproliferativa y soriática en diferenciación es la citoqueratina 16; véase también Bigliardi y otros, *J. Invest. Dermatol*, 2000].

Análisis estadístico

Se realizaron análisis estadísticos básicos de la siguiente manera: la significancia de las diferencias entre todos los grupos de tratamiento se trató usando análisis de varianza (ANOVA). Cada ANOVA significativa fue seguida por pruebas LSD *post hoc* (diferencia menos significativa), para determinar la significancia de la diferencia entre cada grupo de tratamiento y el grupo de control. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el programa de software estadístico SPSS 11.5 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.).

Interpretación de los valores de p:

- $p < 0.05$ indica diferencias estadísticamente significativas
- $0.05 \leq p \leq 0.10$ se considera como una tendencia
- $p > 0.10$ se considera no significativo

- 5 Los ratones tratados con PBS se presentan como "vehículo".
Los ratones tratados con 20 mg/kg de ciclosporina A se presentan como "CsA (20 mg/kg)".

Transplante

- Para este estudio, 24 pacientes con soriasis donaron 3 biopsias
10 de piel no lesionada y de 26 a 30 ml de sangre. De esta manera, se
transplantó un total de 72 biopsias. Tres semanas después del transplante,
11 transplantes se consideraron inadecuados para su inclusión en el estudio.
Por lo tanto, podría incluirse en este estudio un total de 61 ratones (85%).
Para los criterios de aleatorización e inclusión véase también "2.2 Diseño de
15 estudio" y "2.5 Preparaciones de las biopsias de piel y transplantes".

- Debido a la tinción basal (incluso después de volver a teñir
secciones nuevas de tejido fresco), algunos de los portaobjetos teñidos para
HLA-DR no se pudieron evaluar. Los controles de tinción no mostraron
irregularidades (véase más abajo) y desafortunadamente no hay explicación
20 de esto. Los controles que se usaron fueron una sección de tejido de
referencia que mostró resultados similares como en experimentos previos,
una sección de tejido de referencia de piel con lesión que mostró la expresión
de HLA-DR correspondiente como en los experimentos previos, y finalmente,

por portaobjetos histológicos, se incluyó una sección de tejido con un control de anticuerpo de isotipo IgG2b que no mostró resultados falsos positivos ni alta tinción basal.

Características del modelo de prueba

- 5 La evaluación histológica de los ratones tratados con vehículo, 21 días después de la inyección de PBMCs activadas por SEB, mostró un grosor de epidermis promedio de 176.8 ± 28.1 , 29.7 ± 8.0 de células Ki-67 positivas por mm^2 en la epidermis, 14.9 ± 7.1 de células HLA-DR positivas por mm^2 en la epidermis, y una puntuación acumulativa de 6 para la expresión de
- 10 CK-16 en la epidermis.

- El tratamiento con CsA resultó en una reducción significativa del grosor epidérmico a $105.5 \pm 11.3 \mu\text{m}$ ($p=0.003$) en comparación con ratones tratados con vehículo. Estos resultados corresponden a una reducción de 40% en comparación con el vehículo. El número de células Ki-67 positivas
- 15 disminuyó significativamente a 15.6 ± 4.3 por mm^2 ; $p=0.027$.

- El número de células HLA-DR positivas disminuyó a 9.6 ± 4.6 por mm^2 , pero este efecto no alcanzó significado estadístico. La expresión de CK-16 disminuyó a una puntuación acumulativa de 3, pero esto no alcanzó significado. Ninguno de los tratamientos mostró un cambio significativo de
- 20 peso corporal en comparación con el vehículo.

Efecto de tratamiento con anticuerpo

Grosor epidérmico:

El tratamiento con anticuerpo anti-IL23p19 mostró una supresión

significativa del engrosamiento epidérmico ($120.0 \pm 17.4 \mu\text{m}$) a una dosis de 10 mg/kg ($p=0.020$).

Ki-67:

El tratamiento ip con anticuerpo anti-IL23p19 a una dosis de 10 mg/kg resultó en una supresión significativa de la proliferación de queratinocito ($p=0.010$).

HLA-DR:

El tratamiento no estuvo asociado con supresión significativa de HLA-DR.

10 CK-16:

Aunque la expresión de CK-16 estuvo asociada claramente con un efecto inhibitor después de tratamiento con CsA y el anticuerpo anti-IL23p19, el tratamiento no alcanza significado estadístico.

15 Conclusiones

En este estudio, el anticuerpo anti-IL23p19 administrado por vía intraperitoneal, una vez a la semana a una dosis de 10 mg/kg, se evaluó con respecto a su efecto sobre el desarrollo de la soriasis en la piel no lesionada de pacientes de soriasis transplantada sobre ratones inmunodeficientes.

20 El tratamiento se inició un día antes de la inyección de las células T autólogas activadas y continuó hasta 21 días después de la inyección de PBMC. El tratamiento con PBS (vehículo) sirvió como control negativo. La ciclosporina A (20 mg/kg, oral) sirvió como control positivo. Se

evaluó el peso corporal, grosor epidérmico, la proliferación de queratinocitos (células Ki-67 positivas), puntuación de citoqueratina 16, y el número de células HLA-DR positivas.

El tratamiento con CsA suprimió significativamente el engrosamiento epidérmico y la proliferación de queratinocito (células Ki-67 positivas) en 40% ($p=0.007$) y 53% ($p=0.027$), respectivamente, en comparación con el control de vehículo. El tratamiento con anticuerpo anti-IL23p19 a 10 mg/kg mostró un efecto significativo sobre la supresión de engrosamiento epidérmico en 32%, y la proliferación de queratinocitos (Ki-67) en 41%, en comparación con el control de vehículo.

Ninguno de los tratamientos mostró inhibición significativa de la expresión de HLA-DR ni CK-16. La falta de eficacia de CsA, o cualquiera de los compuestos sobre la expresión de HLA-DR podría estar asociada con una actividad inmunológica insuficiente en general, determinada por la expresión de HLA-DR en el momento de sacrificar a los ratones, 21 días después de la inyección de PBMC. En comparación con estudios realizados anteriormente, los resultados muestran menos expresión de HLA-DR sin una explicación sustancial. Además, ninguno de los compuestos mostró un efecto sobre el peso corporal. El peso corporal se evaluó en vista del bienestar del animal. La pérdida de peso o inhibición de crecimiento es un efecto secundario común del tratamiento murino con CsA o agentes inmunosupresores en general. Todo junto, el tratamiento con el anticuerpo anti-IL23p19 parece una propuesta prometedora en el tratamiento de la soriasis.

CUADRO 1

Especificidad de unión de Fabs candidatos

MOR0	Especificidad ELISA: antígenos en a inmovilizado					Biacore (captura Fab) K _D	
	IL-CNT	IL-R&	IL-CNT	IL-R&	p4 R&	IL-CNT	IL-CNT
408	+	n	-	n	n	1	no
408	+	n	-	n	n	3	sin unión; n:
418	+	n	-	n	n	7	no
419	+	n	-	n	n	1	no
420	+	+	-	-	-	14	ligera
421	+	+	-	-	-	4	ligera
423	+	+	-	-	-	6	ligera
449	+	+	-	-	-	19	no
464	+	+	-	-	-	1	no
464	+	+	-	-	-	7	no
465	+	+	-	-	-	16	no
465	+	+	-	-	+	6	no
465	+	+	-	-	-	1	no
Fab12	+	+	+	+	+	1	0.

CUADRO 2

CI₅₀ de Fabs candidatos en la prueba de hrlL-23/hIL-23R

MOR0 #	CI50 [nM]
4083	4.6+/-3.9
4086	Inhibición incompleta
4185	280
4190	4.8+/-2
4205	38
4217	16
4235	190
4491	10 ~ 50% inhibición
4647	2.1
4649	0.2+/-0.2
4651	36
4655	286
4658	0.7
IL-23R-Fc	1.8+/-1.8

Símbolo	Descripción
-	Sin inhibición
-/+	Inhibición ligera
+/-	Inhibición incompleta, débil
+	Inhibición
*	No se une a rhlL-23 enlazada sin maca de His (de R&D Systems)
**	Inhibe mejor IL-12 R&D que IL-12 CTO
***	Causa muerte celular a concentración alta
n/d	No realizado

CUADRO 4A

Secuencias CDR de región variable Hc de anticuerpos candidatos

	Clona #	VH	H-CDR1 (SEQ ID NO:)	H-CDR2 (SEQ ID NO:)	H-CDR3 (SEQ ID NO:)	Comentarios
5	4083	1A	NYAIS (1)	GIIPMFGYANYAQKFQG (7)	DIYAGMDV (40)	Acierto primario
	5028			GIIPVFGFTHYAQKFQG (8)		Maduración de afinidad
	4190	1A	SNYIS (2)	GIIPIFGHANYAQKFQG (9)	SKKGMYGGWTYP LMMFDL (41)	Acierto primario
	5033			IIIPPIGNAWYAQKFQG (10)		Maduración de afinidad
	5034			LIDPNFGGAYYAQKFQG (11)		Maduración de afinidad
10	5036			LIDPVFGGAYYAQKFQG (12)		Maduración de afinidad
	5037			LIDPMFGGAYYAQKFQG (13)		Maduración de afinidad
	5038			-I NAHLGGTWYAQKFQG (14)		Maduración de afinidad
	5040			ISPGTGINAYYAQKFQG (15)		Maduración de afinidad
	4190x			Z ₁ Z ₂ Z ₃ Z ₄ Z ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ Z ₁₀ YAQ KFQG!! (16)		Predicha
	4205	5	NYWIS (3)	WIRPGDSDTRYSPSFEG (17)	HYYGMDY (42)	Acierto primario
	4217	3	1.1.1.1.1 sywit (4)	VSYISSGSSTYYADSVKG (18)	GTFWSFGNYFAN (43)	Acierto primario
15	4649	5	NYWIG (5)	IIDPSNSYTN <u>Y</u> SPSFQG (19)	WYYKPFDV (44)	Acierto primario
	4649r			IIDPSNSYTRYSPSFQG (20)		Δ sitio de glicosilación
	4649r ^E			IIDPSNSYTRYSPSFQG		sustituciones E1 más
	4649d			IIDPSNSYTDYSPSFQG (21)		Δ sitio de glicosilación
	5041			IISPTGSVTWYSPSFQG (22)		Maduración de afinidad
20	5042			IISPTGSSTWYSPSFQG (23)		Maduración de afinidad
	5043			FISPDGSHTWYSPSFQG (24)		Maduración de afinidad
	5044			IISPSGSTTWYSPSFQG (25)		Maduración de afinidad
	5045			IISPTGSATWYSPSFQG (26)		Maduración de afinidad
	5046			IIDPVSSWTKYSPSFQG (27)		Maduración de afinidad
	4649x			IIX ₁ PX ₂ X ₃ SX ₄ TX ₅ YSPSFQG ** (28)		Predicha
	4658	3	SFGMS (6)	NISSSGSS—TYYADSVKG (29)	YWGTPYLMQFDN (45)	Acierto primario

CUADRO 4A (Continuación)

Clona #	VH	H-CDR1 (SEQ ID NO:)	H-CDR2 (SEQ ID NO:)	H-CDR3 (SEQ ID NO:)	Comentarios
5039			NIEHKYLNyatYYAASVKG (30)		Maduración de afinidad
5047			NIEHKYLGyATSYAASVKG (146)		Maduración de afinidad
5048			NIEHKFMGYTTYAAAGVKG (31)		Maduración de afinidad
5049			GIEHKYLSYtTHYAASVKG (32)		Maduración de afinidad
5050			SIEHKYTGYTTYAAPVKG (33)		Maduración de afinidad
5051			QIEHKYLSYtTLYAASVKG (34)		Maduración de afinidad
5052			SIEHKYLSYtTFYAASVKG (35)		Maduración de afinidad
5053			NIEGKYTSYTTYAASVKG (36)		Maduración de afinidad
5054			GIEHKYLSyATLYAASVKG (37)		Maduración de afinidad
5055			NIEHKYLGyATVYAASVKG (38)		Maduración de afinidad
5056			SIEHKYLSyATYYAAGVKG (39)		Maduración de afinidad

Todos los anticuerpos expresados como Fabs tienen Q en el residuo 3 en Vh, mientras que cuando se expresaron como mAbs, la mayoría tenían E en el residuo 3.

**X₁ es D o S; X₂ es S, V, D, o T; X₃ es N, S, o G; X₄ es Y, W, T, H, V, S, o A;
X₅ es N, D, R, K, o W

!! Z₁ es G, I, o L; Z₂ es I o S; Z₃ es I, P, N, o D; Z₄ es P, G, o A; Z₅ es I, M, P,
T, H, N, o V; Z₆ es F, I, G, o L; Z₇ G o I; Z₈ es H, Y, N, o G; Z₉ es A o T; Z₁₀ es N, W, o Y

++a₁ es S o A; a₂ es T o G; a₃ es P o L; a₄ es S o N; a₅ es S, M, o L; a₆ es I o V

##b₁ es T, F, D, o S; b₂ es S, I, A, T, R, o L; b₃ es N, T, L, S, o G; b₄ es T, Y, S, o I;
b₅ es P o L; b₆ es F o P

CUADRO 4B

Secuencias CDR de región V Lc de anticuerpos candidatos

Clona #	VL	L-CDR1 (SEQ ID NO:)	L-CDR2 (SEQ ID NO:)	L-CDR3 (SEQ ID NO:)	Comentarios
5	4083	κ3 RASQSVLGNYLA (46)	GASSRAT (52)	HQYGSISTT (58)	Acierto primario
	5267			QQYSHLLIT (59)	Maduración de afinidad
	5268			QQYSHISLT (60)	Maduración de afinidad
	5269			QQFAHILLT (61)	Maduración de afinidad
	4190	κ3 RASQSVSSNYLA (47)	YASRRAT (53)	QQTSNTPFT (62)	Acierto primario
10	4190 ^{EV}			QQTSNTPFT	Más sustituciones E1 & V86
	5029			QQFITYLPT (63)	Maduración de afinidad
	5030			QQDALSPFT (64)	Maduración de afinidad
	5031			QQDRGTPFT (65)	Maduración de afinidad
	5032			QQSLNIPFT (66)	Maduración de afinidad
	5057			QQDTSSPFT (67)	Maduración de afinidad
	4190x			QQb ₁ b ₂ b ₃ b ₄ b ₅ b ₆ FT## (68)	Predicha
	4205	λ1 SGSSSNIGSYVN (48)	GNTHRPS (54)	QTYASLGPEV (69)	Acierto primario
15	4217	κ1 RASQSIFYNLA (49)	GASNRAT (55)	QQYSSEPVT (70)	Acierto primario
	4649	λ1 TGSSSNIGSGYDVH (50)	GNSKRPS (56)	SSWT--PSSVV (71)	Acierto primario
	5058			SSWTDTPNMIV (72)	Maduración de afinidad
	5059			ASWTDGLSLVV (73)	Maduración de afinidad
	5059 ^{OS}			ASWTDGLSLVV	Más sustituciones Q1, S2
	4649x			a ₁ SWTDa ₂ a ₃ a ₄ a ₅ a ₆ V ++ (74)	Predicha
	4658	λ2 TGTSSDVGGYNSVS (51)	SVSSRPS (57)	SSYDTNKPLVV (75)	Acierto primario
20	5060			GSYDVYGRFYV (76)	Maduración de afinidad
	5061			SSYFYLRIV (77)	Maduración de afinidad
	5062			QTYYSYSGPV (78)	Maduración de afinidad
	5063			GSWDPIFSYEV (79)	Maduración de afinidad

CUADRO 4C

Anticuerpos producidos, purificados y evaluados

	Nombre de Ab	VH	VL	Fab**	MAb*	Comentarios
	4083	4083	4083	x	x	
5	5028	5028	4083	x	x	
	5267**	4083	5267	x	(en progreso)	
	5268**	4083	5268	x	(en progreso)	
	5269**	4083	5269	x	(en progreso)	
	4190	4190	4190	x	X	
	5033	5033	4190		X	
	5034	5034	4190	x	X	
	5036	5036	4190	x	X	
10	5037	5037	4190		X	
	5038	5038	4190	x	X	
	5040	5040	4190		X	
	5040 ^{Q/EV}	5040	4190 ^{EV}		X	Retrosustitución Vh-Q3 en mAb
	5029**	4190	5029		X	
	5030**	4190	5030		X	
	5031**	4190	5031		X	
	5032**	4190	5032		X	
	5057**	4190	5057		X	
15	4205	4205	4205	x	X	
	4217	4217	4217	x	X	
	4649	4649	4649	x	X	
	5041	5041	4649	x	X	
	5042	5042	4649	x	X	
	42-58	5042	5058		X	Par 5058 VL con VH que carece de sitio de glicosilación de CDR2
	42-59	5042	5059		X	Par 5059 VL con VH que carece de sitio de glicosilación de CDR2
20	5043	5043	4649	x	X	
	5044	5044	4649	x	X	
	5045	5045	4649	x	X	
	45-58	5045	5058		X	Par 5058 VL con VH que carece de sitio de glicosilación de CDR2
	45-59	5045	5059		X	Par 5059 VL con VH que carece de sitio de glicosilación de CDR2

102

5

10

15

20

* Excepto como se indica en la columna de “comentarios”, la posición 3 en la cadena pesada fue Q en los Fabs y E en los mAbs.

** Las cadenas ligeras kappa de afinidad madura de 4083 y

4190 contienen una sustitución T a V con respecto a los progenitores en FW3 (FAVYYC). V es un residuo de línea germinal en esta posición.

Varios Fabs enlistados como "afinidad madura" mostraron algo de agregación durante la purificación y por lo tanto no se evaluaron. Se evaluaron anteriormente como aciertos como muestras crudas.

CUADRO 5
Caracterización de Fabs de afinidad madura: especificidad,
neutralización del receptor y afinidad

MOR0#	Colección	K _D [pM] SET (n:1)	Cl ₅₀ [nM] IL- 23/IL-23R (n: 1-4)	IL- 23/IL- 12Rβ1	IL-12 (R&D) /IL- 12Rβ1	Especificidad ELISA	FACS (TALL- 104)
4083	-	1600	7.1±8.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5028	H-CDR2	133	0.43±0.58	O.K.	O.K.	O.K.	-
5267	L-CDR3	2000	0.14	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
5268		660	0.15	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
5269		960	0.2	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
4190	-	4400	1.3±1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-
5034	H-CDR2	126	0.4±0.15	O.K.	O.K.	O.K.	-
5036		32	0.32±0.02	O.K.	O.K.	O.K.	-
5038		38	0.17±0.05	O.K.	O.K.	O.K.	-
4649	-	1100	1.2	O.K.	O.K.	O.K.	-
5041	H-CDR2	41	0.07±0.04	O.K.	O.K.	O.K.	-
5042		4	0.06±0.03	O.K.	O.K.	O.K.	-
5043		18	0.05±0.03	O.K.	O.K.	O.K.	-
5044		43	0.05±0.04	O.K.	O.K.	O.K.	-
5045		9	0.05±0.02	O.K.	O.K.	O.K.	-
5046		23	0.08±0.01	O.K.	O.K.	O.K.	-
5058	L-CDR3	33	0.11±0.08	O.K.	O.K.	O.K.	-
5059		93	0.69±0.72	O.K.	O.K.	O.K.	-

CUADRO 6

Caracterización de Fabs de afinidad madura: especificidad,
neutralización de receptor y afinidad

5

MOR0#	Colección	K _D [pM] SET (n:1)	Cl ₅₀ [nM] IL- 23/IL-23R (n: 1-4)	IL- 23/IL- 12Rβ1	IL-12 (R&D) /IL- 12Rβ1	Especificidad ELISA	FACS (TALL- 104)
4658	-	4300	14	O.K.	O.K.	O.K.	-
5039	H-CDR2	27	0.1±0.09	O.K.	O.K.	O.K.	-
5047		36	0.13±0.1	O.K.	O.K.	O.K.	-
5048		20	0.1±0.1	O.K.	O.K.	O.K.	-
5049		7	0.39±0.62	O.K.	O.K.	O.K.	-
5050		23	0.89±1.15	O.K.	O.K.	O.K.	-
5052		10	0.58±0.74	O.K.	O.K.	O.K.	-
5053		27	0.98±1.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5055		29	0.79±1.0	O.K.	O.K.	O.K.	-
5056		65	0.52±0.68	O.K.	O.K.	O.K.	-
5060	L-CDR3	142	1.0±1.14	O.K.	O.K.	O.K.	-
5061		58	1.25±1.49	O.K.	O.K.	O.K.	-
5062		98	1.34±1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-
5063		69	0.32±0.25	O.K.	O.K.	O.K.	-

10

CUADRO 7

Caracterización de anticuerpos de afinidad madura en formato de mAb:

Inhibición de la producción de IL-17

5

10

15

20

mAb	CI ₅₀ , ug/ml
5042	0.00127
5045	0.001396
5040	0.002641
5058	0.002847
5041	0.003007
5054	0.003227
5053	0.00493
5059	0.01062
5044	0.01414
5043	0.01439
5049	0.01616
5048	0.01624
5052	0.0178
5047	0.02342
5050	0.02766
5038	0.02815
5046	0.04281
5029	0.04907
mAb23A	0.05415
5030	0.06458
5051	0.0663
5055	0.09155
5056	0.09198
5028	0.1039
5057	0.1103
5039	0.1606
5036	0.1702
5032	0.1716
5034	0.1854
5063	0.1981
5062	0.1989
5031	0.2149
4190	0.218
4649	0.2758
5033	0.2834
5061	0.3087
5037	0.3364
4083	1.395
4658	1.956

Inhibición de la unión de hrIL-23 a la proteína de fusión IL-23R-Fc. Valores de CI_{50} de las curvas de titulación.

Los mAbs (véase el cuadro 4C) se enlistan en orden de potencia decreciente. Los anticuerpos maduros se agrupan de acuerdo con sus progenitores respectivos: rosa (5028 es de 4083); (5040, 5038, 5029, 5030, 5057, 5036, 5032, 5034, 5033, y 5037 están con 4190); (5042, 5045, 5058, 5041, 5059, 5044, 5043, 5046, y 4083 están con 4649); (5054, 5053, 5049, 5048, 5052, 5047, 5050, 5051, 5055, 5056, 5039, 5063, 5062, y 5061 están con 4658). #MAb 23A es un mAb de referencia anti-IL-23 humano de murino.

CUADRO 8

Secuencias de mAbs IL-23p19 iniciales y sus derivados maduros y modificados por ingeniería

5

Familia MOR04083

(SEQ ID NOS: 80 & 81)

1

117

4083 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMPGYANYAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGTLVTVSS

5028 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPVPGfchYAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGTLVTVSS

(SEQ ID NOS: 82-85)

1

10

108

4083 Vh

(1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQKPKGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCHQYGSISTTFGQGTKVEIK

5268 Vh

(1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQKPKGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQYshlITFGQGTKVEIK

5267 Vh

(1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQKPKGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQYshlITFGQGTKVEIK

5269 Vh

(1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQKPKGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQYfahillITFGQGTKVEIK

15

Familia MOR04190

(SEQ ID NOS: 86-92)

1

127

4190 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGHANYAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWNTYPLMMFDLWGQGTLVTVSS

5033 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIPpignAxAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWNTYPLMMFDLWGQGTLVTVSS

5040 Vh

(1)

20

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGispqgtginAxAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWNTYPLMMFDLWGQGTLVTVSS

5038 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMG-
InahlgwtYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWNTYPLMMFDLWGQGTLVTVSS

5034 Vh

(2)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPnFGgAxAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWNTYPLMMFDLWGQGTLVTVSS

5036 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPvFGgAxAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWNTYPLMMFDLWGQGTLVTVSS

5037 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPmFGgAxAQKFQGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWNTYPLMMFDLWGQGTLVTVSS

CUADRO 8 (Continuación)

(SEQ ID NOS: 93-98)

1

108
4190 vk (1)
DIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFATYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK
4190⁸vk (1)
EIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
5 3PEDFAVYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK
5029 vk (1)
DIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK
5030 vk (1)
DIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK
5031 vk (1)
DIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK
5032 vk (1)
DIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
3PEDFAVYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK

10

MOR04205

(SEQ ID NO: 99)

1

116
4205 vk (1)
QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWISWVRQAPGKGLEWWSYIRPGDSSTRYSPTFGQVTTISADKSISTA
YLQWSSSLKASDTAMYYCARHYYGMDYWGQGTITVTVSS

15

(SEQ ID NO: 100)

1

110
4205 vl (1)
DIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
QSEDEADYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK

20

MOR04217

(SEQ ID NO: 101)

1

121
4217 vk (1)
QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWISWVRQAPGKGLEWWSYIRPGDSSTRYSPTFGQVTTISADKSISTA
YLQWSSSLKASDTAMYYCARHYYGMDYWGQGTITVTVSS

(SEQ ID NO: 102)

1

107
4217 vk (1)
DIVLTQSPATLSLSFGERATLSCLASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
3PEDFATYYCQQTISNTPTTFGQGTKEIK

CUADRO 8 (Continuación)

Familia MOR04649

(SEQ ID NOS: 103-112)

- 1
- 117
- 5
- 4649 Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 4649d Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 4649e Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 4649f Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 5046 Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 10
- 5044 Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 5043 Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 5041 Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 5042 Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 5045 Vh
- (1)
- QVQLVQSGAEVKKPQGESLKISCKGSGYSFSPNYWIGWVRQMPGKGLNWGIIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISADKSISTA
- YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYKPFQVWGQGTLTIVSS
- 15

* sitio de glicosilación de consenso N-enlazado en 4649 Vh

(SEQ ID NOS: 113-116)

- 1
- 111
- 20
- 4649 VL
- (1)
- DIIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNKRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITG
- LQSEDEADYYCSSLT--PSSVVFPGGKLTIVL
- 5053 VL
- (1)
- DIIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNKRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITG
- LQSEDEADYYCSSLTdtPnmivFPGGKLTIVL
- 5059 VL
- (1)
- DIIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNKRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITG
- LQSEDEADYYCaSWTdgLSLVVFPGGKLTIVL
- 5059^{aa} VL
- (1)
- qSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNKRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITG
- LQSEDEADYYCaSWTdgLSLVVFPGGKLTIVL

CUADRO 8 (Continuación)

Familia MOR04658

(SEQ ID NOS: 117-127)

123
5 4658 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNISS--
GSSTYYADEVKGRFTISRDNSEKNTLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5048 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkfmGytTYAAaGVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5050 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylGytTYAAaGVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5053 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5059 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5055 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
10 5056 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylGyaTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5056 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaGVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5052 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5049 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5051 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
5054 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS
15 5054 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYAAaSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 147)

5047 Vh (1)
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylGyaTYAAaSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL
RADTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

(SEQ ID NOS: 128-132)

111
20 4658 VL (1)
DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG
LQAEDEADYYCSSYDYNKPLVVFPGGGTKLTVL
5061 VL (1)
DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG
LQAEDEADYYCSSYfyllqriVFGGGTKLTVL
5062 VL (1)
DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG
LQAEDEADYYCqTYfysgqvVFPGGGTKLTVL
5060 VL (1)
DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG
LQAEDEADYYCqTYfysgqvVFPGGGTKLTVL
5063 VL (1)
DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG
LQAEDEADYYCqTYfysgqvVFPGGGTKLTVL

CUADRO 9

Secuencias de nucleótidos

IL-23 p19 5040^{REV}
VH-GCE (SEQ ID NO:133): (la secuencia de aminoácidos de VH es 5040Vh)

5 1 Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S -
CAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
GTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCCCGACTC CACTTCTTCG GACCCAGGAG
CDR1
- V K V S C K A S G G T E S S N Y I -
51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
CCACTTCCAG AGGACGTTCC GAAGACCTCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT
CDR2
S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R -
10 101 AGCCCTGGCA CCGGTATCAA CGCATACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG
TCGGGACCGT GGCCATAGTT GCGTATGATG CGTGTCTTCA AGGTCCCGTC
- V T I T A D E S T S T A Y M E L S -
15 201 AGTCACGATT ACCGCGGACG AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
TCAGTGCTAA TGGCGCCTGC TTAGGTGCTC GTGTGGGATG TACCTCGACT
CDR3
S L R S E D T A V Y Y C A R S K
251 GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAAGCAAG
CGTCGGACTC TAGACTCCTG TGCCGGCACA TAATGACACG CTCTTCGTTC
CDR3
K G M Y G G W T Y P L M M F D L W -
20 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC
G Q G T L V T V S S
351 GGGCCAGGGC ACCCTEGTGA CCGTGAGCAG C
CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACGCTC G

CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 5040^{DEV}
VH-HCO (SEQ ID NO:134): (la secuencia de aminoácidos de VH es 5040Vh)

```

      Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
5  1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCAGCAG
      GTCCACGTCG ACCACGTCTC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGTCGTC

                                         CDR1
                                         ~~~~~~
      . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
51  CGTGAAGGTG AGCTGCAAGG CCAGCGGCGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
      GCACTTCCAC TCGACGTTCC GGTGCGCGCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

      ~~~~~~
10 101 TCAGCTGGGT GCGCCAGGCC CCCGGCCAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
      AGTCGACCCA CGCGGTCCGG GGGCCGGTCC CGGACCTCAC CTACCCGTAG

                                         CDR2
                                         ~~~~~~
      S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
151 AGCCCCGGCA CCGGCATCAA CGCCTACTAC GCCCAGAAGT TCCAGGGCCG
      TCGGGGGCCGT GCGCGTAGTT GCGGATGATG CGGCTCTTCA AGGTCCCGGC

      . V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
15 201 CGTGACCATC ACCGCCGACG AGAGCACCAG CACCGCCTAC ATGGAGCTGA
      GCACTGGTAG TGGCGGCTGC TCTCGTGGTC GTGGCGGATG TACCTCGACT

                                         ~~~~~~
      . S L R S E D T A V Y Y C A R S K
251 GCAGCCTGCG CAGCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGCAGCAAG
      CGTCGGAACG GTCGCTCCTG TGGCGGCACA TGATGACGCG GCGCTCGTTC

                                         CDR3
                                         ~~~~~~
      K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
20 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
      TTCCCGTACA TGCGCGCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

      . G Q G T L V T V S S
351 GGECCAGGGC ACCCTSGTGA CCGTGAGCAG C
      CCCGGTCCCG TGGGACCACT GCACTCGTC G
```


CUADRO 9 (Continuación)IL-23 p19 5040^{QEV}

VH-MOR (SEQ ID NO:135): (la secuencia de aminoácidos de VH es 5040Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
 1 CAGGTGCAAT TGGTTCAGTC TGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCAGCAG
 5 GTCCACGTTA ACCAAGTCAG ACCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGTCGTC

CDR1
~~~~~

. V K V S C K A S G G T F S S N Y I .  
 51 CGTGAAAGTG AGCTGCAAAG CCTCCGGAGG CACTTTTCT TCTAATTATA  
 GCACCTTCAC TCGACGTTTC GGAGGCCTCC GTGAAAAGA AGATTAATAT

~~~~~

. S W V R Q A P G Q G L E W M G I
 10 101 TTTCTTGGGT GCGCCAAGCC CCTGGGCAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
 AAAGAACCCA CGCGGTTCCG GGACCCGTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA

CDR2
~~~~~

S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .  
 151 TCTCCTGGTA CTGGTATTAA TGCTTATTAT GCTCAGAAGT TTCAGGGTCC  
 AGAGGACCAT GACCATAATT ACGAATAATA CGAGTCTTCA AAGTCCAGC

- V T I T A D E S T S T A Y M E L S .  
 201 GGTGACCATT ACCGCGGATG AAAGCACCAG CACCGCGTAT ATGGAAGTGA  
 15 CCACCTGGTAA TGGCGCCTAC TTTCGTGGTC GTGGCGCATA TACCTTGACT

. S L R S E D T A V Y Y C A R S K  
 251 GCAGCCTGCG TAGCGAAGAT ACGGCCGTGT ATTATTGCGC GCGTTCTAAG  
 CGTCGGACGC ATCGCTTCTA TGCCGGCACA TAATAACGCG CGCAAGATTC

CDR3  
~~~~~

K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
 20 301 AAGGGTATGT ATGGTGGTTG GACTTATCCT CTTATGATGT TTGATCTTTG
 TTCCCATACA TACCACCAAC CTGAATAGGA GAATACTACA AACTAGAAAC

- G Q G T L V T V S S
 351 GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTAGCTC A
 CCGGTTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG T

CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 5040^{OE}
VK-HCO (SEQ ID NO:136): (la secuencia de aminoácidos de VK es 4190^{EV})

5 E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCCGCCACC CTGAGCCTGA GCCCCGGCGA
CTCTAGCACG ACTGGGTCTC GGGGCGGTGG GACTCGGACT CGGGGCCGCT

CDR1

• R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .
51 GCGCGCCACC CTGAGCTGCC GCGCCAGCCA GAGCCTGAGC AGCAACTACC
CGCGCGGTGG GACTCGACGG CCGGCTCGGT CTCGCACTCG TCCTTGATGG

10 • A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TGGCCTGGTA CCAGCAGAAG CCCGGCCAGG CCCCCGGCCT GCTGATCTAC
ACCGGACCAT GGTCTCTTTC GGGCCGGTCC GGGGGGCGGA CGACTAGATG

CDR2

Y A S R R A T G V P A R F S G S G .
151 TACGCCAGCC GCCGCGCCAC CGGCGTGCCC GCCCGCTTCA GCGGCAGCGG
ATGCGGTCTGG CCGCGCGGTG GCCGCACGGG CCGGCGAAGT CGCCGTGCCC

15 • S G T D F T L T I S S L E P E D F .
201 CAGCGGCACC GACTTCACCC TGACCATCAG CAGCCTGGAG CCCGAGGACT
GTGCGCGTGG CTGAAGTGGG ACTGGTAGTC GTCGGACCTC GGGCTCCTGA

CDR3

• A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TCGCCGTGTA CTACTGCCAG CAGACCAGCA ACACCCCTT CACCTTCGGC
AGCGGCACAT GATGACGGTC GTCTGGTCTG TGTEGGGGAA GTGGAAGCCG

20 Q G T K V E I K
301 CAGGGCACCA AGGTGGAGAT CAAG
GTCCCGTGGT TCCACCTCTA GTTC

CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 5040^{DEV}
VK-HCO (SEQ ID NO:137): (la secuencia de aminoácidos de VK es 4190^{EV})

5 E I V L T Q S P A T L S L S P G E -
1 GAAATTGTGT TGACACAGTC TCCAGCCACC CTGTCTTTGT CTCCAGGGGA
CTTTAACACA ACTGTGTCAG AGTCGGTGG GACAGAAACA GAGGTCCCT

CDR1
~~~~~  
- R A T L S C R A S Q S V S S N Y L -  
51 AAGAGCCACC CTCTCCTGCA GGGCCAGTCA GAGTGTTAGC AGCAACTACT  
TTCTCGGTGG GAGAGGACGT CCCGGTCAGT CTCACAATCG TCGTTGATGA

~~~~~  
10 - A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TAGCCTGGTA CCAACAGAAA CCTGGCCAGG CTCCCAGGCT CCTCATCTAT
ATCGGACCAT GATTGTCTTT GGACCGGTCC GAGGGTCCGA GGAGTAGATA

CDR2
~~~~~  
Y A S R R A T G V P A R F S G S G -  
151 TACGCATCCC GCAGGGCCAC TGGCGTGCCA GCCAGGTTCA GTGGCAGTGG  
ATGCGTAGGG CGTCCCGGTG ACCGCACGGT CGGTCCAAGT CACCGTCACC

15 - S G T D F T L T I S S L E P E D F -  
201 GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGCCTAGAG CCTGAAGATT  
CAGACCCTGT CTGAAGTGAG AGTGGTAGTC GTCGGATCTC GGACTTCTAA

CDR3  
~~~~~  
- A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TTGCAGTTTA TTACTGTCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
AACGTCAAAT AATGACAGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG

20 Q G T K V E I K
301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 5040^{DEV}
VK-HCO (SEQ ID NO:138): (la secuencia de aminoácidos de VK es 4190^{EV})

5 E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCGGCGACC CTGAGCCTGT CTCCGGGGCGA
CTCTAGCACG ACTGGGTCTC GGGCCGCTGG GACTCGGACA GAGGCCCGCT

CDR1
~~~~~  
· R A T L S C R A S Q S V S S N Y L ·  
51 ACGTGGGACC CTGAGCTGCA GAGCGAGCCA GTCTGTTTCT TCTAATTATC  
TGCACGCTGG GACTCGACGT CTGCTCGGT CAGACAAAGA AGATTAATAG

~~~~~  
10 · A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TGGCTTGGTA CCAGCAGAAA CCAGGTCAAG CACCGCGTCT ATTAATTTAT
ACCGAACCAT GGTGCTCTTT GGTCCAGTTC GTGGCGCAGA TAATTAAATA

CDR2
~~~~~  
Y A S R R A T G V P A R F S G S G ·  
151 TATGCTTCTC GTCGTGCAAC TGGGGTCCCG GCGCGTTTTA GCGGCTCTGG  
ATACGAAGAG CAGCACGTTG ACCCCAGGGC CGCGCAAAT CGCCGAGACC

· S G T D F T L T I S S L E P E D F ·  
15 201 ATCCGGCAGG GATTTTACCC TGACCATTAG CAGCCTGGAA CCTGAAGACT  
TAGGCCGTGC CTAAATGGG ACTGGAATC GTCGSACCTT GGACTTCTGA

CDR3  
~~~~~  
· A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TTGCGGTGTA TTATGCCCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
AACGCCACAT AATAACGGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG

Q G T K V E I X
20 301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 3759^{EQ/QS}

VH-GCE (SEQ ID NO:139): (la secuencia de aminoácidos de VH es 4649^E)

```

      E V Q L V Q S G A E V K K F G E S
1  GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGAGCAGAG GTGAAAAAGC CCGGGGAGTC
5  CTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCTCGTCTC CACTTTTTCG GGGCCCTCAG

                                         CDR1
                                         ~~~~~
      L K I S C K G S G Y S F S N Y W I
51 TCTGAAGATC TCCTGTAAGG GTTCTGGATA CAGCTTTAGC AACTACTGGA
   AGACTTCTAG AGGACATTCC CAAGACCTAT GTCGAAATCG TTGATGACCT

      ~~~~~
      G W V R Q M P G K G L E W M G I
10 101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGGAAAG GCCTGGAGTG GATGGGGATC
   AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCCCTTTC CGGACCTCAC CTACCCCTAG

                                         CDR2
                                         ~~~~~
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q
151 AECGACCCTA GCAACTCTTA CACCAGATAC AGCCCGTCCT TCCAAGGCCA
   TAGCTGGGAT CGTTGAGAAT GTGGTCTATG TCGGGCAGGA AGGTTCCGGT

      V T I S A D K S I S T A Y L Q W S
201 GGTACCATC TCAGCCGACA AGTCCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGG
15 CCAGTGSTAG AGTCGGCTGT TCAGGTAGTC GTGGCAGATG GACGTCACCT

                                         ~~~~~
      S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA GGCCTCGGAC ACCGCCATGT ATTACTGTGC GAGATGGTAC
   CGTCGGACTT CCGGAGCCTG TGGCGGTACA TATGACACG CTCTACCATG

                                         CDR3
                                         ~~~~~
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S
20 301 TACAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
   ATGTTGGGGA AGCTGCACAC CCGGTCCCG TGGGACCACT GGCATCTGTC

      S
351 C
   G

```

CUADRO 9 (Continuación)IL-23 p19 3759^{EQ/OS}VH-HCO (SEQ ID NO:140): (la secuencia de aminoácidos de VH es 4649r^E)

E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
 1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG CTGAAGAAGC CCGGCGAGAG
 5 CTCCACGTGG ACCACGTCTC GCGCGGGCTC CACTTCTTCG GGCCGCTCTC
 CDR1
 ~~~~~  
 - L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .  
 51 CCGAAGATC AGCTGCAGAG GCAGCGGCTA CAGCTTCAGC AACTACTGGA  
 GSACTTCTAG TCGACGTTCG CGTGGCCGAT GTCGAAGTCG TTGATGACCT  
 ~~~~~  
 - G W V R Q M P G K G L E W M G I
 10 101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCGGCGAAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
 AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCGGTTCG CGGACCTCAC CTACCCGTAG
 CDR2
 ~~~~~  
 I D P S N S Y T R Y S F S F Q G Q .  
 151 ATCGACCCCA GCAACAGCTA CACCCGCTAC AGCCCGAGCT TCCAGGGCCA  
 TAGCTGGGGT CGTTGTGGAT GTGGGCGATG TCGGGGTGCA AGGTCCCGGT  
 - V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .  
 15 201 GGTGACCATC AGCGCCGACA AGAGCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGA  
 CCACTGGTAG TCGCGGCTGT TCTGTAGTCT GTGGCGGATG GAAGTCACCT  
 - S L K A S D T A M Y Y C A R W Y  
 251 GCAGCCTGAA GCGCAGCGAC ACCGCCATGT ACTACTGCGC CCGCTGGTAC  
 CGTCGGACTT CCGGTGCTCT TGGCGGTACA TGATGACGCG GCGGACCATG  
 CDR3  
 ~~~~~  
 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
 20 301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGCTGA CCGTGAGCAG
 ATGTTGGGGA AGCTGCACAC CCGGTTCCCG TGGGACCACT GGCATCGCTC
 - S
 351 C
 G

CUADRO 9 (Continuación)IL-23 p19 3759^{EQ/OS}VH-MOR (SEQ ID NO:141): (la secuencia de aminoácidos de VH es 4649^E)

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAAT TCGTTCAGAG CGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCGAAAG
5  CTCACGTTA ACCAAGTCTC GCCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGCTTTC

                                         CDR1
                                         ~~~~~~
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 CCTGAAAATT AGCTGCAAAG GTTCCGGATA TTCCTTTTCT AATTATTGGA
   GGACTTTTAA TCGACGTTTC CAAGGCCTAT AAGGAAAAGA TTAATAACCT

      ~~~~~~
10 101 . G W V R Q M P G K G L R W M G I
      TTGGTTGGGT GCGCCAGATG CCTGGGAAGG GTCTCGAGTG GATGGGUATT
      AACCAACCCA CGCGGTCTAC GGACCTTCC CAGAGCTCAU CTACCCGTAA
      CDR2
      ~~~~~~
151 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
      ATCGATCCGT CTAATAGCTA TACCGCTAT TCTCCGAGCT TTCAGGGCCA
      TAGCTAGCCA GATTATCGAT ATGGGCGATA AGAGGCTCGA AAGTCCCGGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCAAT AGCGCGGATA AAAGCATTAG CACCGCGTAT CTTCATGGA
15 CCACTGGTAA TCGCGCCTAT TTTCGTAATC GTGGCGCATA GAGTTACCT

      ~~~~~~
251 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
      GCAGCCTGAA AGCGAGCGAT ACGGCCATGT ATTATTGCGC GCGTTGGTAT
      CGTCGGACTT TCGCTCGCTA TGCCCGTACA TAATAACGCG CGCAACCATA

      CDR3
      ~~~~~~
20 301 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
      TAPAAGCCTT TTGATGTTTG GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGCTTAGCTC
      ATATTGGGAA AACTACAAAC CCCGGTTCGG TGGGACCACT GCCAATCGAG

      . S
351 A
      T

```

CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 3759^{EO/OS}
VL-GCE (SEQ ID NO:142): (la secuencia de aminoácidos de VL es 5059^{OS})

5
1 Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
CAGTCTGTGC TGACGCAGCC GCCCTCAGTG TGTGGGGCCC CAGGGCAGAG
GTCAGACACG ACTGCGTGGG CGGGAGTCAC AGACCCGGGG GTCCCGTCTC

CDR1
~~~~~  
51 . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .  
GGTCACCATC TCCTGCACTG GGAGCAGCTC CACATCGGG AGCGGTTATG  
CCAGTSGTAG AGGACGTGAC CCTCGTCCAG GTTGTAGCCC TCGCCAATAC

~~~~~  
101 . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
ATGTACACTG GTACCAGCAG CTTCCAGGAA CAGCCCCCAA ACTCCTCATC
TACATGTGAC CATGGTCGTC GAAGGTCCTT GTGGGGGGTT TGAGGAGTAG

CDR2
~~~~~  
151 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .  
TATGGTAACA GCAAGCGGCC CTCAGGSGTC CCTGACCGAT TCTCTGGCTC  
ATACCATTGT CGTTCGCCGG GAGTCCCAG GGA CTGGCTA AGAGACCGAG

201 . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .  
CAAGTCTGGC ACCTCAGCCT CCCTGGCCAT CACTGGGCTC CAGAGCGAGG  
GTT CAGACUG TGGAGTCGGA GGGACCGTA GTGACCCGAG GTCTCGCTCC

CDR3  
~~~~~  
251 . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
ATGAGGCTGA TTATTACTGC GCCAGCTGSA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
TACTCGACT AATAATGACG CGGTGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

~~~~~  
301 V F G G G T K L T V L G  
GTGTTGGGCG GCGGCACCAA GCTGACUGTG CTGGGC  
CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

20



CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 3759<sup>EQ/OS</sup>  
VL-HCO (SEQ ID NO:143): (la secuencia de aminoácidos de VL es 5059<sup>OS</sup>)

5 1 Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .  
CAGAGCGTGC TGACCCAGCC CCCCAGCGTG AGCGGCGGCC CCGGCCAGCG  
GCTTCGCACG ACTGSGTCCG GGGGTCCGAC TCGCCGCGGG GGCCGGTCCG

CDR1  
~~~~~  
51 V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
CGTGACCATC AGCTGCACCG GCAGCAGCAG CACCATCGGC AGCGGCTACG
GCACTGGTAG TCGACGTGGC CGTCGTCGTC GTGTAGCCG TCGCCGATGC

~~~~~  
10 101 V H W Y Q Q L P G T A P K L L I  
ACGTGCACTG GTACCAGCAG CTGCCCGGCA CCGCCCCCAA GCTGCTGATC  
TGCACGTGAC CATGGTCGTC GACGGGCGGT GCGGSGGGTT CGACGACTAG

CDR2  
~~~~~  
15 151 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
TACGGCAACA GCAAGCGCCC CAGCGGCGTG CCGACCGCT TCAGCGGCAG
ATGCCGTTGT CGTTCCGCGG GTCCGCGCAC GGGCTGGCGA AGTCGCCGTC
K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGAGCGGC ACCAGCGCCA GCCTGGCCAT CACCGGCCTC CAGAGCGAGG
GTTCTCGCCG TGCTCGCGGT CGGACCGGTA GTGCGCGGAG GTCTCGCTCC

CDR3
~~~~~  
251 E A D Y Y C A S W T D G L S L V  
ACGAGGCCGA CTACTACTGT GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG  
TGCTCCGGCT GATGATGACA CCGTCGACCT GGCTCCCGGA CTCGGACCAC

~~~~~  
20 301 V F G G G T K L T V L G
GTGTTCCGGC GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

CUADRO 9 (Continuación)

IL-23 p19 3759^{EO/RS}
VL-MOR (SEQ ID NO:144): (la secuencia de aminoácidos de VL es 5059^{RS})

5 1 Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
CAGGCGGTGC TGACCCAGCC GCCTTCAGTG AGTGGCCGCAC CAGGTCAGCG
GTCCTGSCACG ACTGGGTCCG CGGAAGTCAC TCACCGCGTG GTCCAGTCGC

CDR1
~~~~~  
51 - V T I S C T G S S S N I G S G Y D .  
TGTGACCATC TCGTGTACGG GCAGCAGCAG CAACATTGGT TCTGGTATG  
ACACTGGTAG AGCACATGCC CGTCGTCGTC GTTGTAACCA AGACCAATAC

~~~~~  
10 101 - V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
ATGTGCATTG GTACCAGCAG TTGCCCCGGA CGGCGCCGAA ACTTCTGATT
TACACGTAAC CATGGTCGTC AACGGGCCCT GCGCGGGCTT TGAAGACTAA

CDR2
~~~~~  
151 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .  
TATGGTAATT CTAAGCGTCC CTCAGGCGTG CCGGATCGTT TTAGCGGATC  
ATACCATTAA GATTGCGAGG GAGTCCGCAC GGCCTAGCAA AATCGCCTAG  
K S G T S A S L A I T G L Q S E D .  
201 CAAAAGCGGC ACCAGCGCGA GCCTTGCGAT TACGGGCCTG CAAAGCGAAG  
GTTTTCGCCG TGGTCGCGCT CGGAACGCTA ATGCCCGGAC GTTTCGCTTC

CDR3  
~~~~~  
251 E A D Y Y C A S W T D G L S L V
ACGAAGCGGA TTATTATTGC GCTTCTTGGA CTGATGGTCT TTCTCTTGTT
TGCTTCGCCT AATAATAACG CGAAGAACCT GACTACCAGA AAGAGAACAA

~~~~~  
20 301 V F G G G T K L T V L G  
GTGTTGGCG GCGGCACGAA GTTAACCGTT CTTGGE  
CACAAACCGC CGCCGEGCTT CAATTGGCAA GAACCG

CUADRO 10SEQ ID NO:145 (subunidad IL-23p19 humana)

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

CUADRO 11

| Tratamiento                        | Grosor epidérmico (µm) Media ±SEM | Ki-67 (1) Media ±SEM    | HLA-DR (1), Media ±SEM | CK-16, Puntuación acumulativa e incidencia (2) | Peso corporal en el punto final (% de peso inicial) ±SEM |
|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 5 Vehículo                         | 176.8 ± 28.1                      | 29.7 ± 8.0              | 14.9 ± 7.1             | 6 (4/7)                                        | 109.9 ± 0.7                                              |
| CsA (20 mg/kg)                     | 105.5 ± 11.3 <sup>s</sup>         | 15.6 ± 4.3 <sup>s</sup> | 9.6 ± 4.6              | 3 (2/7)                                        | 105.9 ± 2.1                                              |
| Anticuerpo anti-IL23p19 (10 mg/kg) | 120.0 ± 17.4 <sup>s</sup>         | 12.3 ± 3.7 <sup>s</sup> | 7.9 ± 4.9              | 3 (2/6)                                        | 112.3 ± 1.0                                              |

1 Número de células positivas por mm<sup>2</sup> de epidermis.  
2 Sistema de puntuación histológica de acuerdo con Jongh y otros, *J. Invest Dermatol* 125: 1163-1173, 2005

10

Grosor epidérmico:

ANOVA P = 0.010

Pruebas *post hoc* LSD:

\$p = 0.003 en comparación con el vehículo

15

\* p = 0.001 en comparación con el vehículo

\*\* p = 0.025 en comparación con el vehículo

# p < 0.001 en comparación con el vehículo

## p = 0.063 en comparación con el vehículo

&p = 0.020 en comparación con el vehículo

20

Ki-67:

ANOVA P = 0.009

Pruebas *post hoc* LSD:

\$p = 0.027 en comparación con el vehículo

\* p = 0.008 en comparación con el vehículo

\*\* p = 0.048 en comparación con el vehículo

# p = 0.007 en comparación con el vehículo

## p = 0.031 en comparación con el vehículo

5                    &p = 0.010 en comparación con el vehículo

HLA-DR:

ANOVA P = 0.768

CK-16:

ANOVA P=0.573

10                    Peso corporal:

ANOVA P=0.691

15                    Será evidente que la invención se puede practicar de otra  
manera distinta la que se describe particularmente en la descripción y los  
ejemplos anteriores. Son posibles muchas modificaciones y variaciones de la  
presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores y por lo tanto están  
dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

**NOVEDAD DE LA INVENCION****REIVINDICACIONES**

1.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que es completamente  
5 humano, generado de despliegue de fago y se une a la IL-23p19 humana o a un fragmento de la misma.

2.- El anticuerpo aislado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se une a la IL-23p19 humana en uno o más de los residuos de aminoácido 93-105 de la SEQ ID NO:145.

10 3.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende por lo menos una región variable de cadena ligera, dicha región variable de cadena ligera comprendiendo por lo menos un miembro del grupo que consiste en: una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera 1 de la región determinante de complementariedad (CDRL1), seleccionada del grupo que consiste en las  
15 SEQ ID NOS:46-51; una secuencia de aminoácidos de CDRL2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:52-57; y una secuencia de aminoácidos de CDRL3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:58-79.

20 4.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende por lo menos una región variable de cadena pesada, dicha región variable de cadena pesada comprendiendo por lo menos un miembro del grupo que consiste en: una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada 1 de la región determinante de complementariedad (CDRH1), seleccionada del grupo

que consiste en las SEQ ID NOS:1-6; una secuencia de aminoácidos de CDRH2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:7-39 y 146; y una secuencia de aminoácidos de CDRH3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:40-45.

- 5                    5.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende la región variable de cadena ligera que se reclama en la reivindicación 3, y la región variable de cadena pesada que se reclama en la reivindicación 4.

- 10                   6.- El anticuerpo de IL-23p19 aislado de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque comprende por lo menos una región de estructura humana adyacente a la región determinante de complementariedad (por lo menos una).

- 15                   7.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende por lo menos una región variable cadena ligera, dicha región variable de cadena ligera comprendiendo: una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera 1 de la región determinante de complementariedad (CDRL1), seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:46-51; una secuencia de aminoácidos de CDRL2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:52-57; y una secuencia de aminoácidos de CDRL3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:58-79.

- 20                   8.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende por lo menos una región variable de cadena pesada, dicha región variable de cadena pesada comprendiendo: una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada 1 de la región determinante de complementariedad (CDRH1),

seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:1-6; una secuencia de aminoácidos de CDRH2 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:7-39 y 146; y una secuencia de aminoácidos de CDRH3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:40-45.

- 5                    9.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende la región variable de cadena ligera que se reclama en la reivindicación 7, y la región variable de cadena pesada que se reclama en la reivindicación 8.

- 10                    10.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera, seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, y 128-132.

- 15                    11.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada, seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, y 147.

- 12.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende la región variable de cadena ligera que se reclama en la reivindicación 10, y la región variable de cadena pesada que se reclama en la reivindicación 11.

- 20                    13.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera, que tiene por lo menos 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOS:82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, y 128-132.



14.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada, que tiene por lo menos 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, y 147..

15.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende la región variable de cadena ligera que se reclama en la reivindicación 13, y la región variable de cadena pesada que se reclama en la reivindicación 14.

16.- Un anticuerpo que se une competitivamente a IL-23p19 con el anticuerpo de IL-23p19 aislado que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

17.- El anticuerpo de IL-23p19 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado además porque se une a IL-23p19 con al menos una afinidad seleccionada de por lo menos  $10^{-9}$  M, por lo menos  $10^{-10}$  M, por lo menos  $10^{-11}$  M, y por lo menos  $10^{-12}$  M, por lo menos  $10^{-13}$  M, por lo menos  $10^{-14}$  M, y por lo menos  $10^{-15}$  M, determinada por resonancia de plasmón de superficie o el método de Kinexa.

18.- El anticuerpo de IL-23p19 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado además porque modula sustancialmente por lo menos una actividad de por lo menos un polipéptido de IL-23.

19.- Una molécula de ácido nucleico aislado que codifica por lo menos un anticuerpo IL-23p19 aislado como el que se reclama en cualquiera

de las reivindicaciones 1-15.

20.- Una molécula de ácido nucleico aislado que comprende por lo menos una de: una secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en las SEQ NOS: 136-138 y 142-144; y una secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en las SEQ NOS: 133-135 y 139-141.

21.- Un vector de ácido nucleico aislado que comprende la molécula de ácido nucleico aislado que se reclama en las reivindicaciones 19 o 20.

22.- Una célula hospedera procariótica o eucariótica que comprende la molécula de ácido nucleico aislado que se reclama en las reivindicaciones 19 o 20.

23.- La célula hospedera de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada además porque es por lo menos una seleccionada de células COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, células de mieloma, o linfoma, o cualquier célula derivada, immortalizada o transformada de las mismas.

24.- Un método para producir por lo menos un anticuerpo IL-23p19, que comprende traducir la molécula de ácido nucleico que se reclama en las reivindicaciones 19 o 20, bajo condiciones *in vitro*, *in vivo*, o *in situ*, de tal manera que el anticuerpo IL-23p19 es expresado en cantidades detectables o recuperables.

25.- Una composición que comprende por lo menos un anticuerpo IL-23p19 aislado como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, y por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5                    26.- La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque comprende por lo menos un compuesto o polipéptido seleccionado de una marca detectable o reportero, un antagonista de TNF, un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el sistema cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (SNC), un fármaco para el
- 10 sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para el tracto respiratorio, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el balance de fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un agente antineoplásico, un fármaco inmunomodulador, un fármaco oftálmico,ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional, una citocina, y un
- 15 antagonista de citocina.

27.- Un anticuerpo anti-idiotipo o fragmento del mismo que se une específicamente a por lo menos un anticuerpo de IL-23p19 como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

- 28.- Un método de diagnóstico o tratamiento de una condición
- 20 relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal, que comprende: poner en contacto o administrar una composición que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un anticuerpo como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, a dicha célula, tejido, órgano o animal.

29.- El método que se reclama en la reivindicación 28, en donde la condición relacionada con IL-23 se selecciona del grupo que consiste en soriasis, artritis soriática, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, neuritis óptica, y síndrome aislado clínicamente.

5                   30.- El método que se reclama en la reivindicación 29, en donde dicha cantidad efectiva es de aproximadamente 0.001-50 mg/kilogramo de dichas células, tejido, órgano, o animal.

                  31.- El método que se reclama en la reivindicación 29, en donde dicho contacto o administración es por medio de por lo menos un modo  
10   seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático,  
15   intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal y transdérmico.

                  32.- El método que se reclama en la reivindicación 29, que también comprende administrar, antes, concurrentemente o después de dicho  
20   contacto o administración, por lo menos una composición que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto o polipéptido seleccionado de una marca detectable o reportero, un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el sistema cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso

central (SNC), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para el tracto respiratorio, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el balance de fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un agente antineoplásico, un fármaco  
 5 inmunomodulador, un fármaco oftálmico,ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional, una citocina, y un antagonista de citocina.

33.- Un dispositivo médico que comprende un anticuerpo de IL-23p19 como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque es adecuado para poner en contacto o administrar dicho  
 10 anticuerpo IL-23p19 por medio de por lo menos un modo seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal, intrapélvico,  
 15 intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal y transdérmico.

34.- Un artículo de fabricación para uso farmacéutico o  
 20 diagnóstico en humanos, que comprende material de empaque y un recipiente que comprende una solución o una forma liofilizada de un anticuerpo IL-23p19 como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

35.- El artículo de fabricación de conformidad con la

reivindicación 34, caracterizado además porque dicho recipiente es un componente de un dispositivo o sistema de suministro parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, de bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, o transdérmico.

10                    36.- Un método de producción de un anticuerpo IL-23p19 aislado como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende proveer una célula hospedera o animal transgénico, o planta o célula de planta transgénica, capaz de expresar dicho anticuerpo en cantidades recuperables.

15                    37.- Un anticuerpo de IL-23p19 producido mediante el método que se reclama en la reivindicación 36.

                      38.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera, codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las  
20    SEQ ID NOS: 136-138 y 142-144.

                      39.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada, codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las

SEQ ID NOS: 133-135, y 139-141.

40.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende la secuencia de la región variable de cadena ligera de la reivindicación 38, y la secuencia de la región variable de cadena pesada de la reivindicación 39.

5           41.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de la región variable de cadena ligera, codificada por una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 136-138, y 142-144.

10           42.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende una secuencia de la región variable de cadena pesada, codificada por una secuencia de nucleótidos que tiene por lo menos 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 133-135, y 139-141.

15           43.- Un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende la secuencia de la región variable de cadena ligera de la reivindicación 41, y la secuencia de la región variable de cadena pesada de la reivindicación 42.

20           44.- Un anticuerpo que se une competitivamente a IL-23p19 con el anticuerpo de IL-23p19 aislado que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 38-43.

45.- El anticuerpo IL-23p19 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-43, caracterizado además porque se une a IL-23p19 con al menos una afinidad seleccionada de por lo menos  $10^{-9}$  M, por lo menos  $10^{-$

$10^{-10}$  M, por lo menos  $10^{-11}$  M, y por lo menos  $10^{-12}$  M, por lo menos  $10^{-13}$  M, por lo menos  $10^{-14}$  M, y por lo menos  $10^{-15}$  M, determinada por resonancia de plasmón de superficie o el método de Kinexa.

46.- El anticuerpo de IL-23p19 de conformidad con cualquiera de  
5 las reivindicaciones 38-43, caracterizado además porque modula sustancialmente por lo menos una actividad de por lo menos un polipéptido de IL-23.

47.- Una molécula de ácido nucleico aislado que comprende por lo menos una secuencia de nucleótidos de acuerdo con cualquiera de las  
10 reivindicaciones 38, 39, 41 y 42.

48.- Un vector de ácido nucleico aislado que comprende la molécula de ácido nucleico aislado que se reclama en la reivindicación 47.

49.- Una célula hospedera procariótica o eucariótica que comprende la molécula de ácido nucleico aislado que se reclama en la  
15 reivindicación 47.

50.- La célula hospedera de conformidad con la reivindicación 49, caracterizada además porque es por lo menos una célula seleccionada de COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, células de mieloma, o linfoma, o cualquier célula derivada,  
20 inmortalizada o transformada de las mismas.

51.- Un método para producir por lo menos un anticuerpo IL-23p19, que comprende traducir la molécula de ácido nucleico que se reclama en la reivindicación 47, bajo condiciones *in vitro*, *in vivo*, o *in situ*, de tal



manera que el anticuerpo IL-23p19 es expresado en cantidades detectables o recuperables.

52.- Una composición que comprende por lo menos un anticuerpo IL-23p19 aislado como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 38-43, y por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

53.- La composición de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada además porque comprende por lo menos un compuesto o polipéptido seleccionado de una marca detectable o reportero, un antagonista de TNF, un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el sistema cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (SNC), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para el tracto respiratorio, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el balance de fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un agente antineoplásico, un fármaco inmunomodulador, un fármaco oftálmico,ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional, una citocina, y un antagonista de citocina.

54.- Un anticuerpo anti-idiotipo o fragmento del mismo que se une específicamente a por lo menos un anticuerpo de IL-23p19 como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 38-43.

55.- Un método de diagnóstico o tratamiento de una condición relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal, que comprende: poner en contacto o administrar una composición que comprende una

cantidad efectiva de por lo menos un anticuerpo como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 38-43, a dicha célula, tejido, órgano o animal.

56.- El método que se reclama en la reivindicación 55, en donde  
5 la condición relacionada con IL-23 se selecciona del grupo que consiste en soriasis, artritis soriática, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, neuritis óptica, y síndrome aislado clínicamente.

57.- El método que se reclama en la reivindicación 55, en donde  
dicha cantidad efectiva es de aproximadamente 0.001-50 mg/kilogramo de  
10 dichas células, tejido, órgano, o animal.

58.- El método que se reclama en la reivindicación 55, en donde  
dicho contacto o administración es por medio de por lo menos un modo  
seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso,  
intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso,  
15 intracavitario, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico,  
intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal,  
intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático,  
intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial,  
intratorácico, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual,  
20 intranasal y transdérmico.

59.- El método que se reclama en la reivindicación 55, que  
también comprende administrar, antes, concurrentemente o después de dicho  
contacto o administración, por lo menos una composición que comprende una

cantidad efectiva de por lo menos un compuesto o polipéptido seleccionado de una marca detectable o reportero, un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el sistema cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (SNC), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un  
 5 fármaco para el tracto respiratorio, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el balance de fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un agente antineoplásico, un fármaco inmunomodulador, un fármaco oftálmico, ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional, una citocina, y un antagonista de citocina.

10 60.- Un dispositivo médico que comprende un anticuerpo de IL-23p19 como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 38-43, caracterizado porque es adecuado para poner en contacto o administrar dicho anticuerpo IL-23p19 por medio de por lo menos un modo seleccionado de  
 15 parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico,  
 20 intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal y transdérmico.

61.- Un artículo de fabricación para uso farmacéutico o diagnóstico en humanos, que comprende material de empaque y un recipiente

que comprende una solución o una forma liofilizada de un anticuerpo IL-23p19 como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 38-43.

62.- El artículo de fabricación de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado además porque dicho recipiente es un  
5 componente de un dispositivo o sistema de suministro parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraosteal, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal,  
10 intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, de bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, o transdérmico.

63.- Un método de producción de un anticuerpo IL-23p19 aislado como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 38-43, que  
15 comprende proveer una célula hospedera o animal transgénico, o planta o célula de planta transgénica, capaz de expresar dicho anticuerpo en cantidades recuperables.

64.- Un anticuerpo de IL-23p19 producido mediante el método que se reclama en la reivindicación 63.

20 65.- Cualquier invención descrita en la presente.

Figura 1A

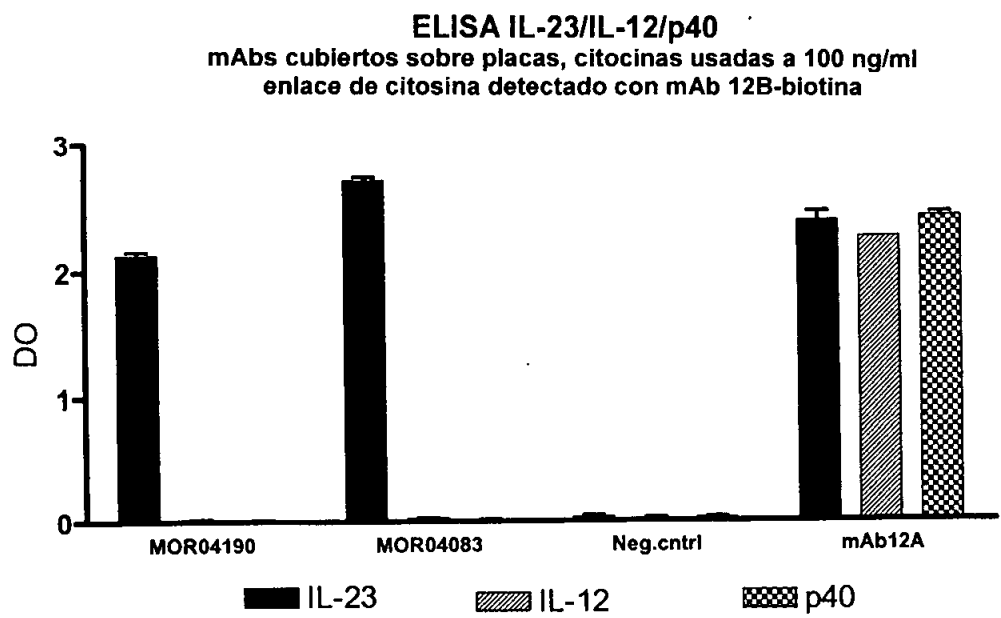
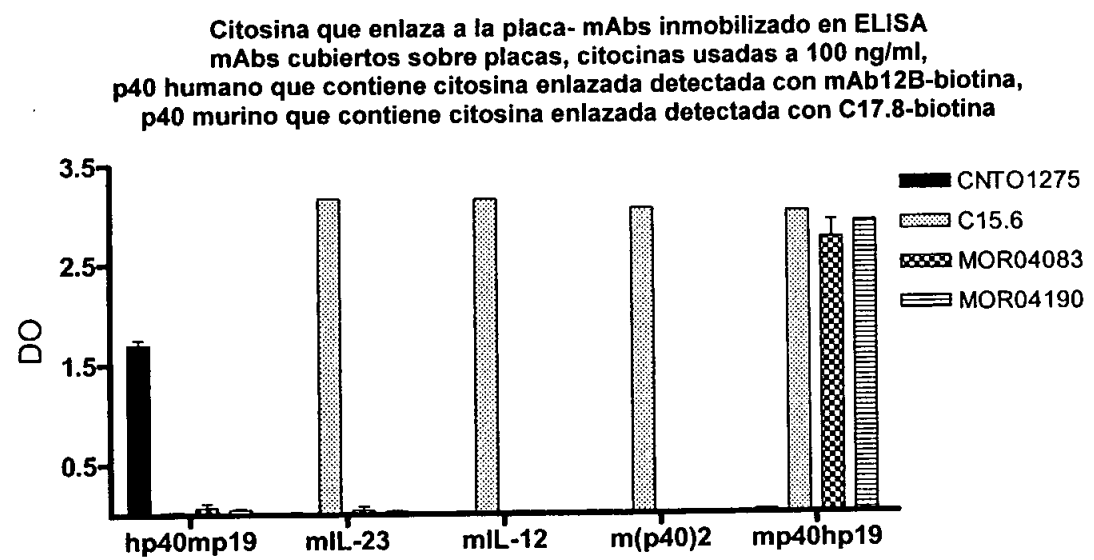


Figura 1B



202

Figura 3A

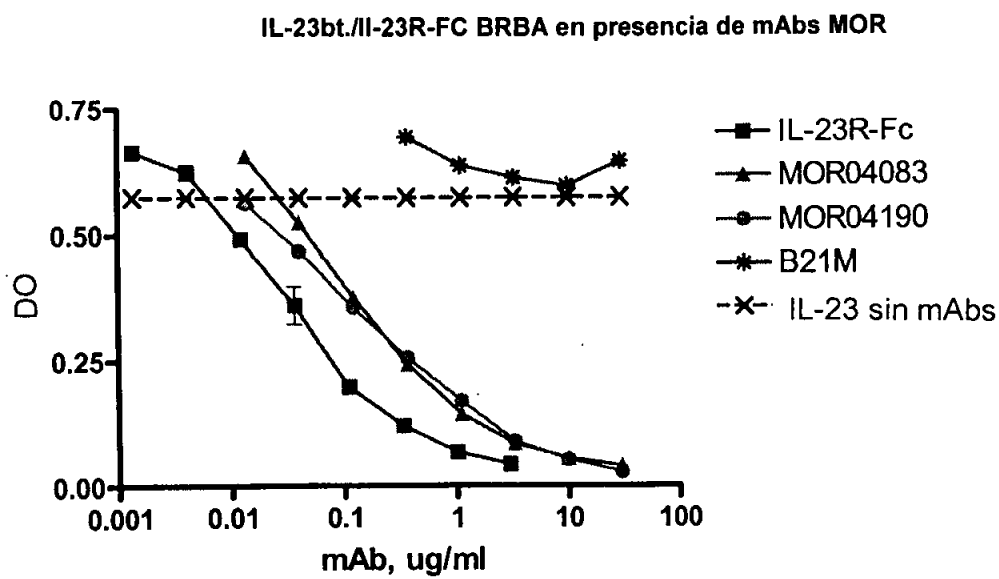


Figura 3B

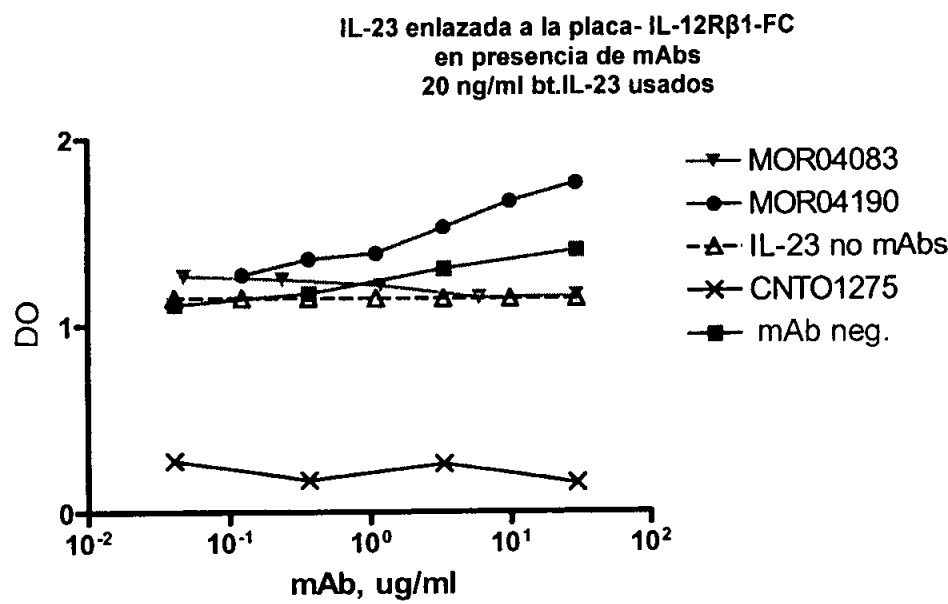


Figura 3C

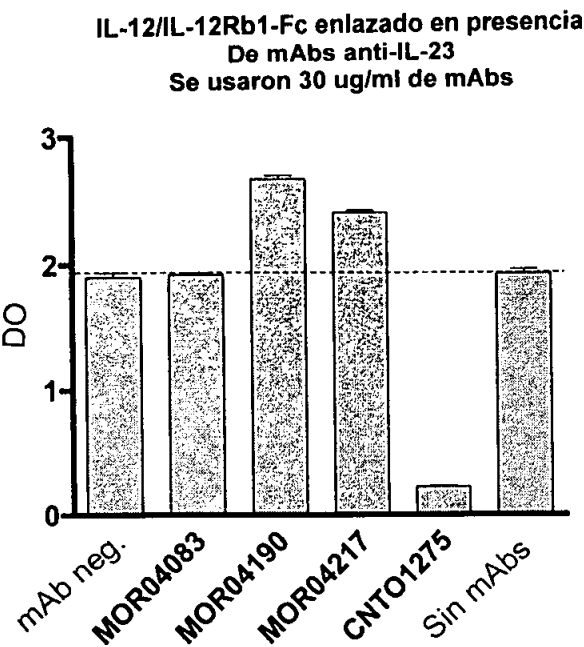


Figura 5A

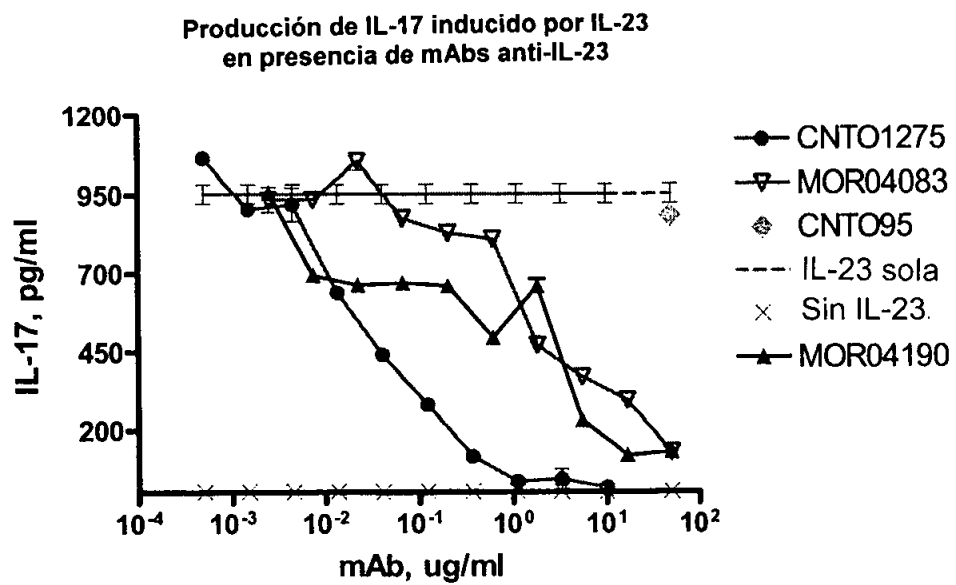




Figura 4

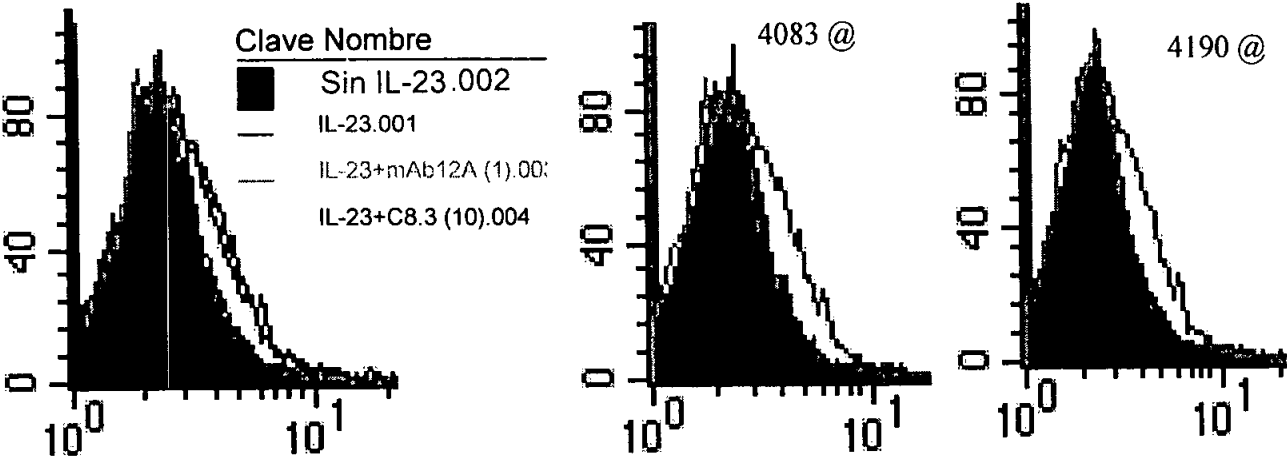


Figura 5B

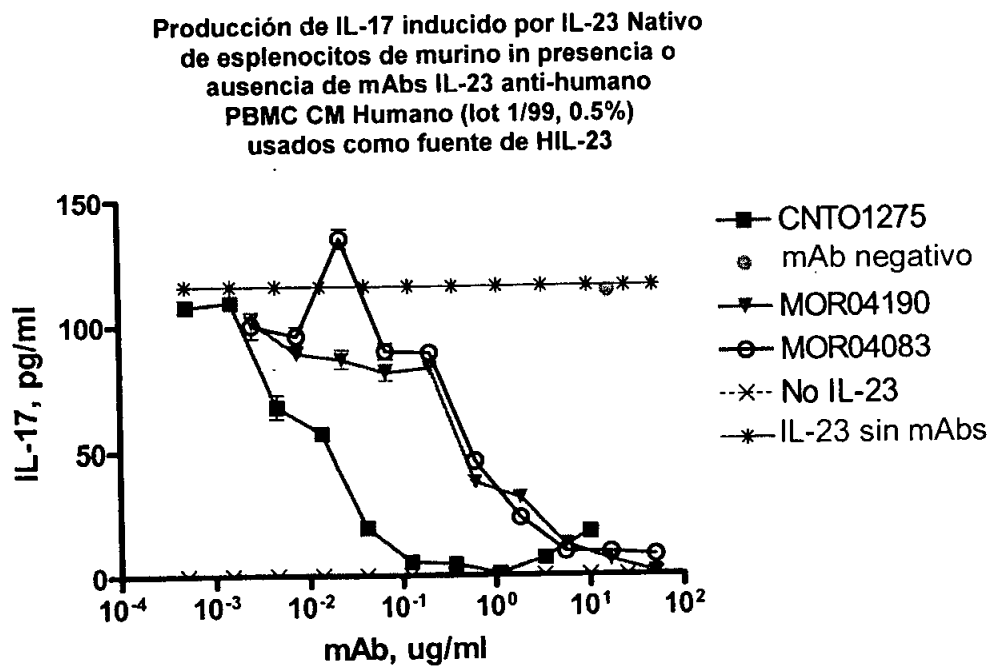


Figura 5C

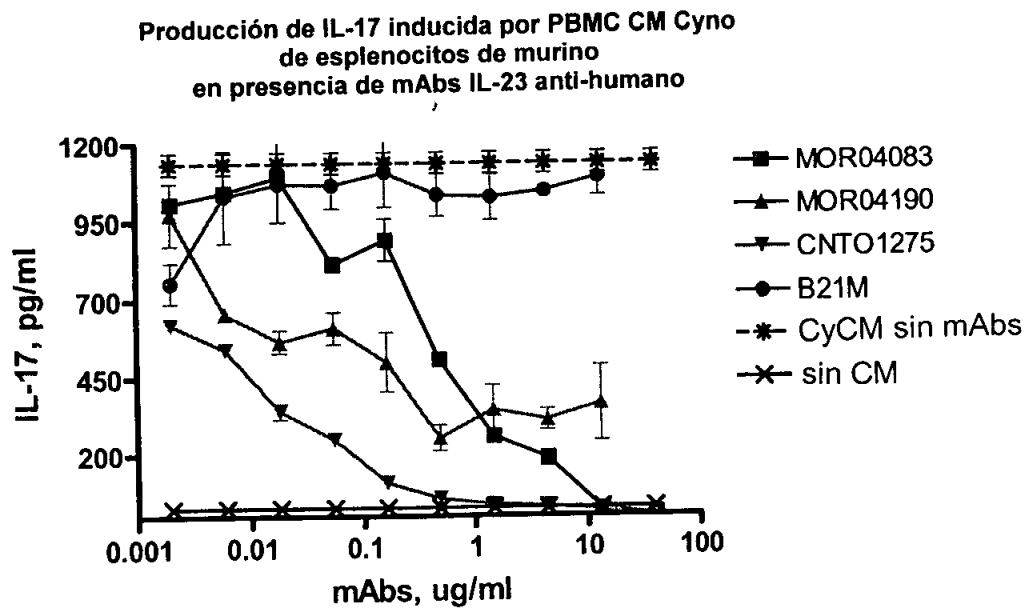


Figura 6

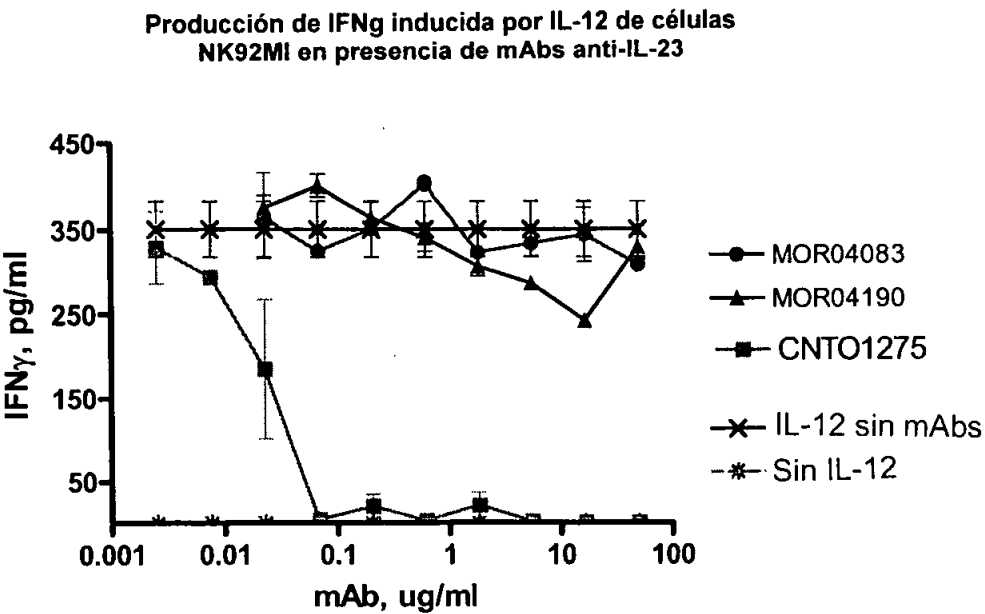


Figura 7A

Ensayo de competición mAb anti-IL-23  
MOR04083 inmovilizado sobre una placa a 5 ug/ml  
bt.IL-23 usados a 20 ng/ml

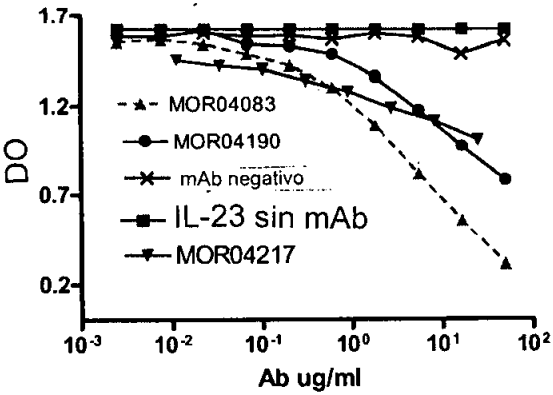
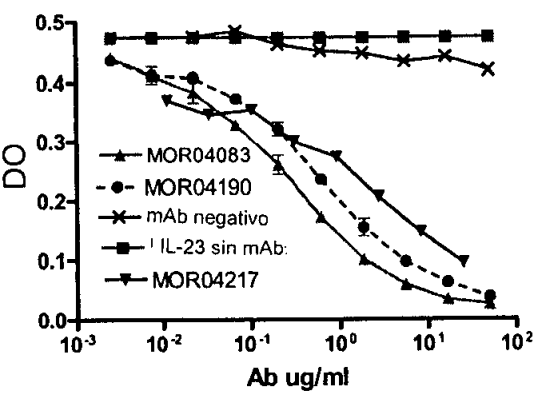


Figura 7B

Ensayo de competición mAb anti-IL-23  
MOR04190 inmovilizado sobre una placa a 5 ug/ml  
bt.IL-23 usados a 20 ng/ml



Ensayo de competición mAb anti-IL-23  
MOR04217 inmovilizado sobre una placa a 5 ug/ml  
bt.IL-23 usados a 20 ng/ml

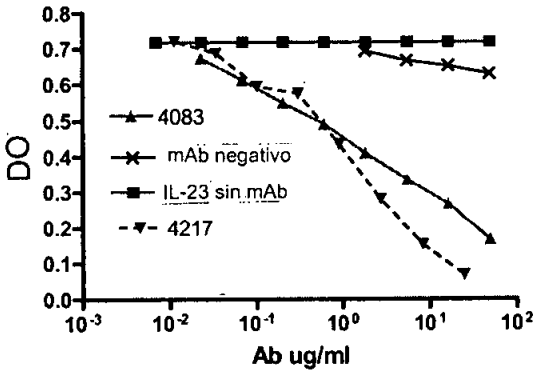


Figura 7C

Figura 8

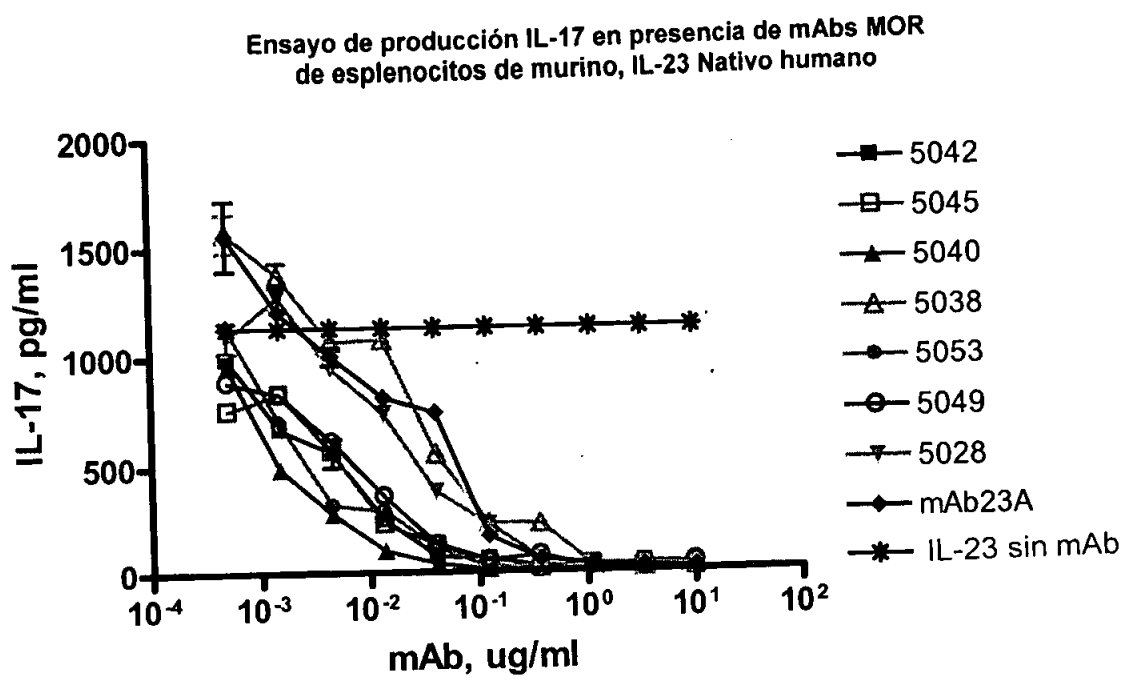


Figura 9

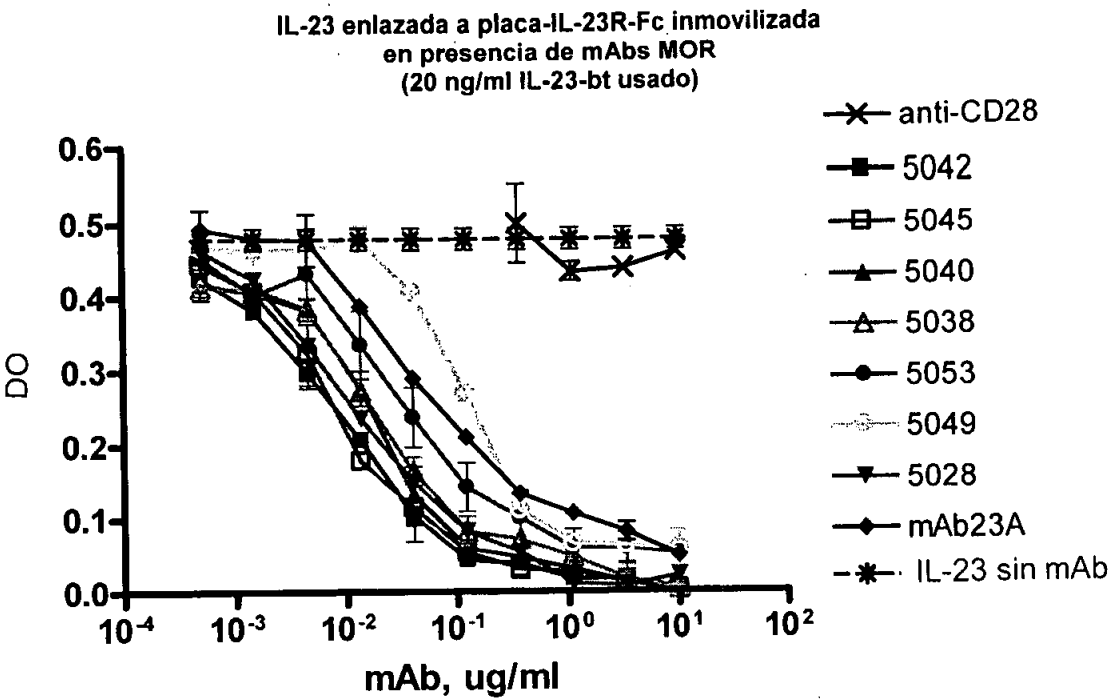


Figura 10

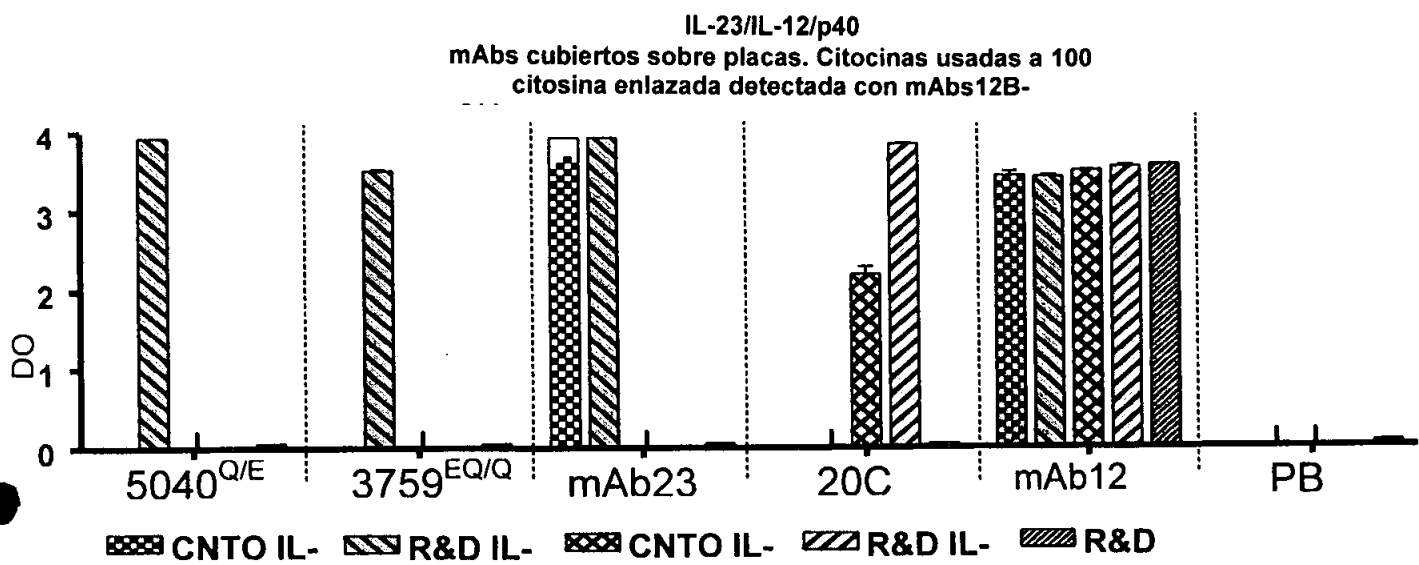


Figura 11A

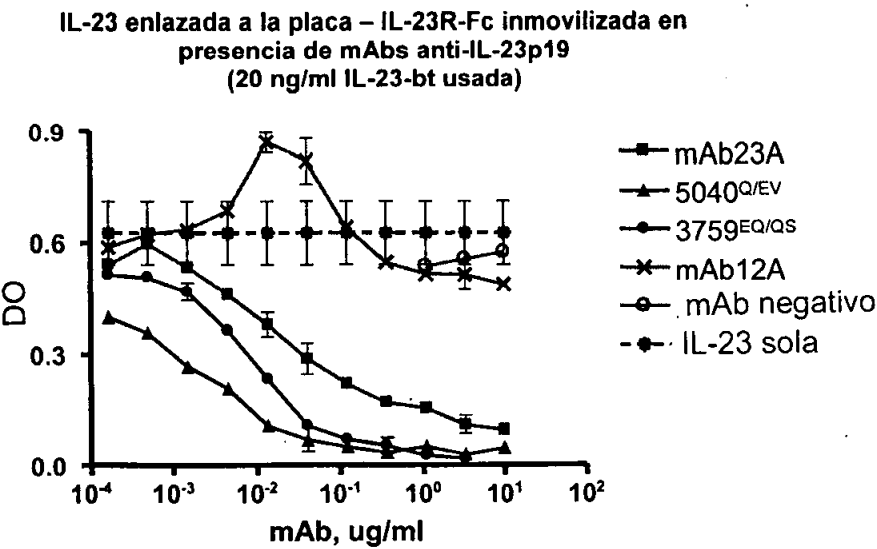




Figura 11B

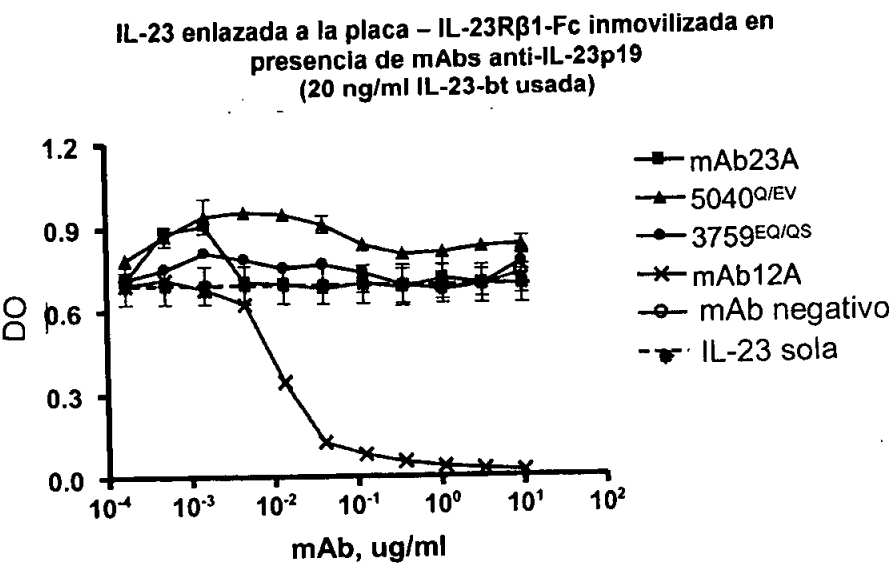


Figura 11C

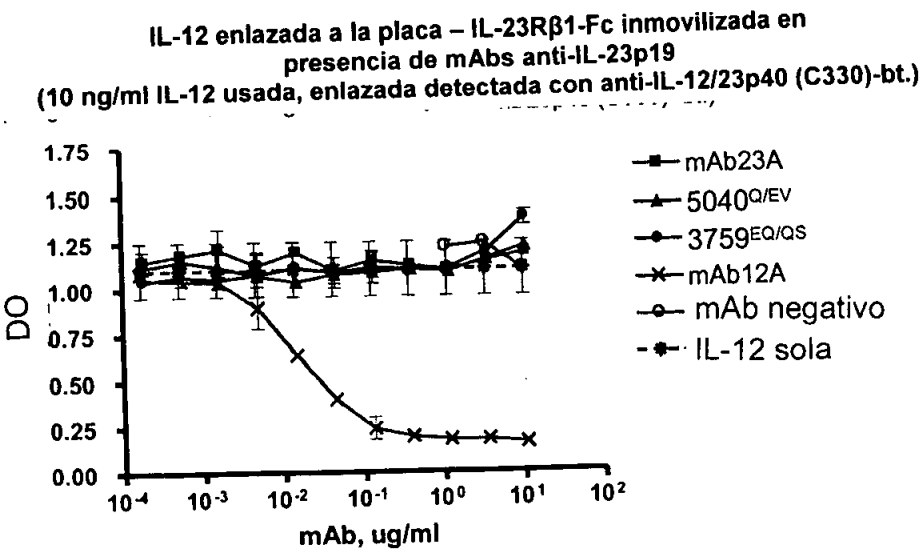


Figura 12

Producción de IFN $\gamma$  inducido por IL-12 nativa humana  
de células NK92MI en presencia de  
mAbs anti-IL-23p19

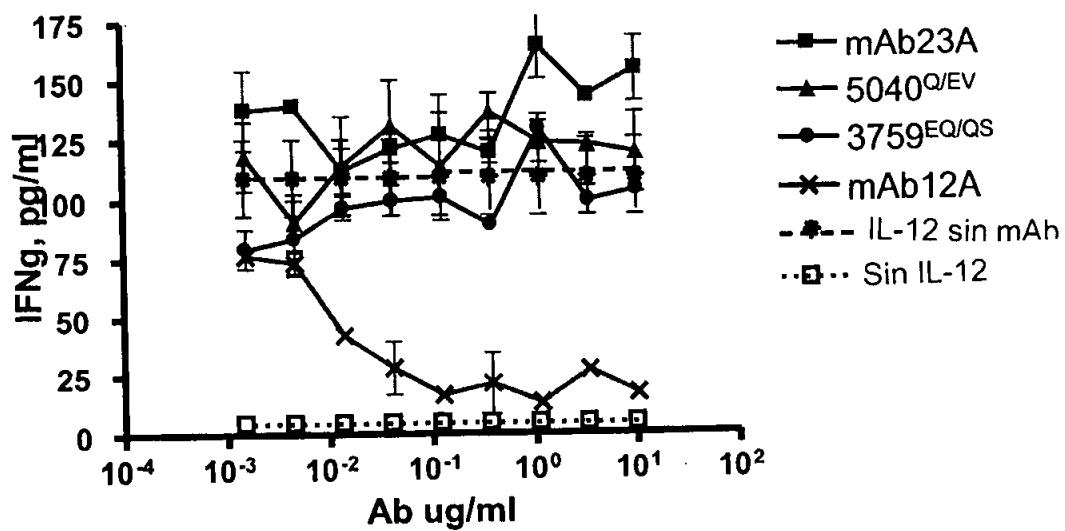


Figura 13

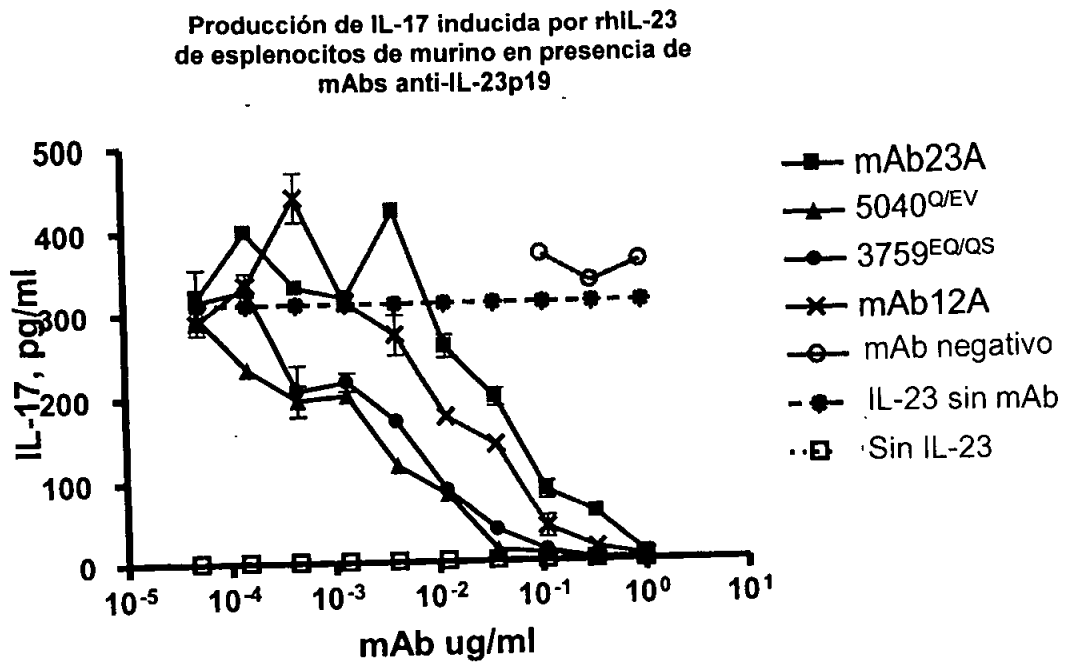


Figura 14

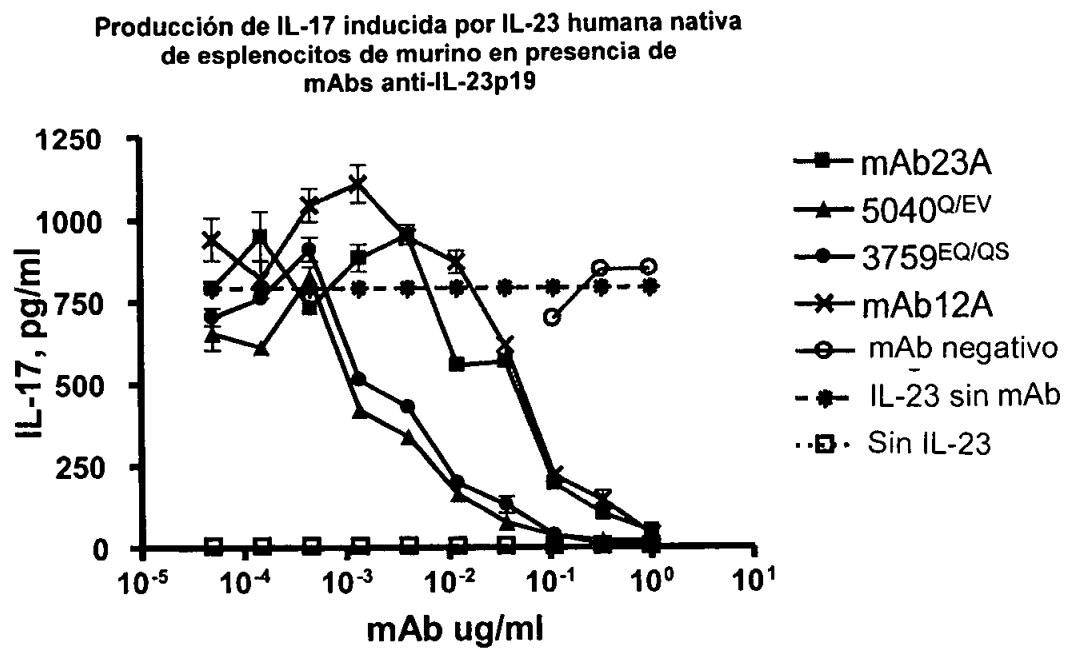


Figura 15

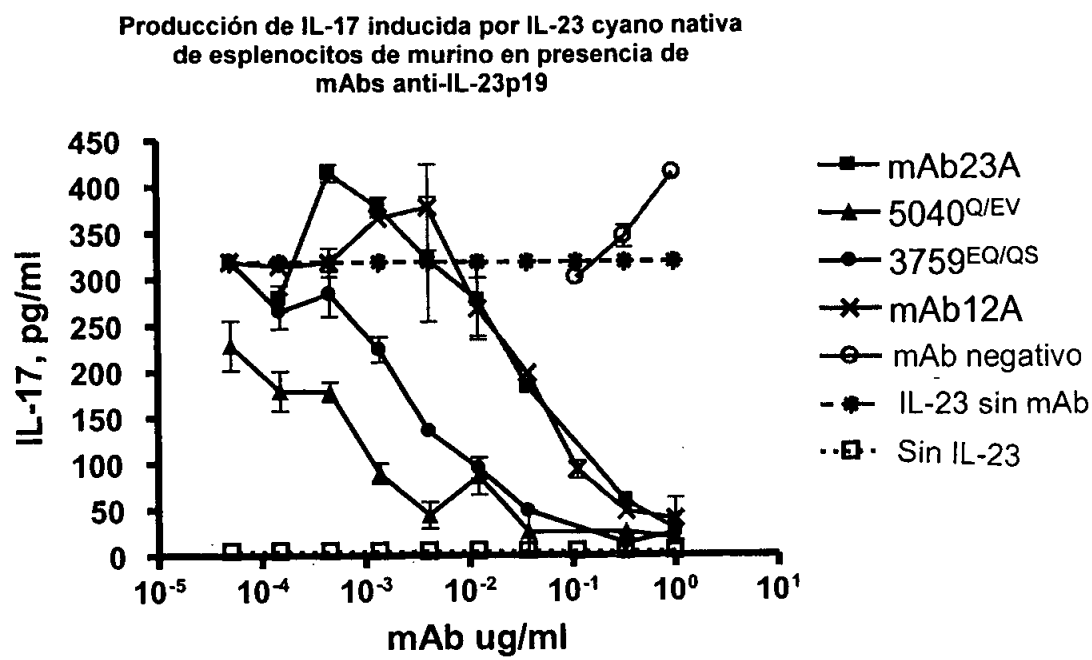


Figura 16.

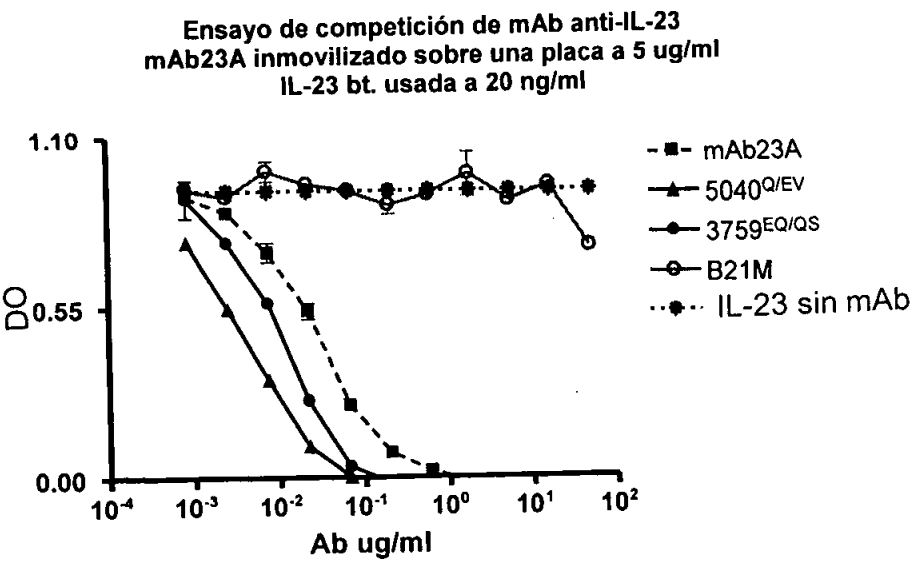


Figura 16B

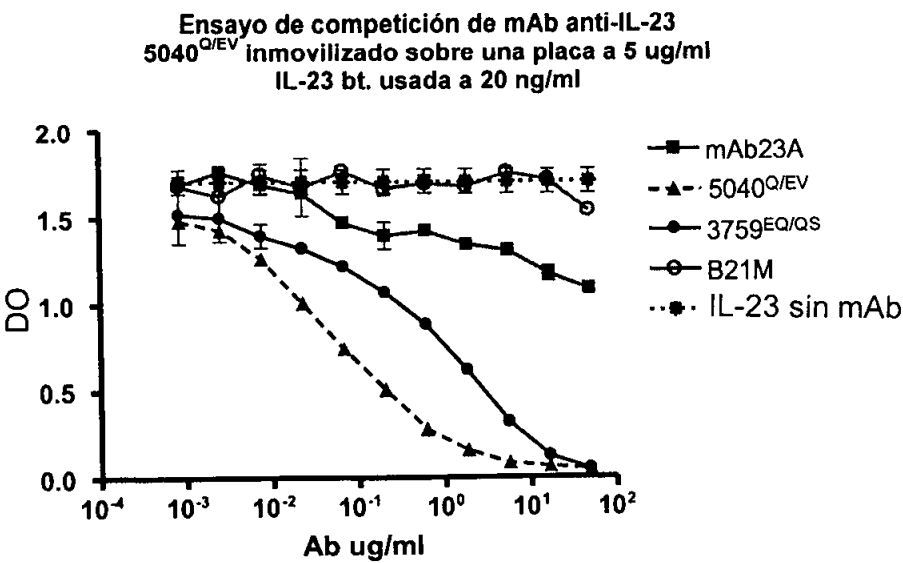
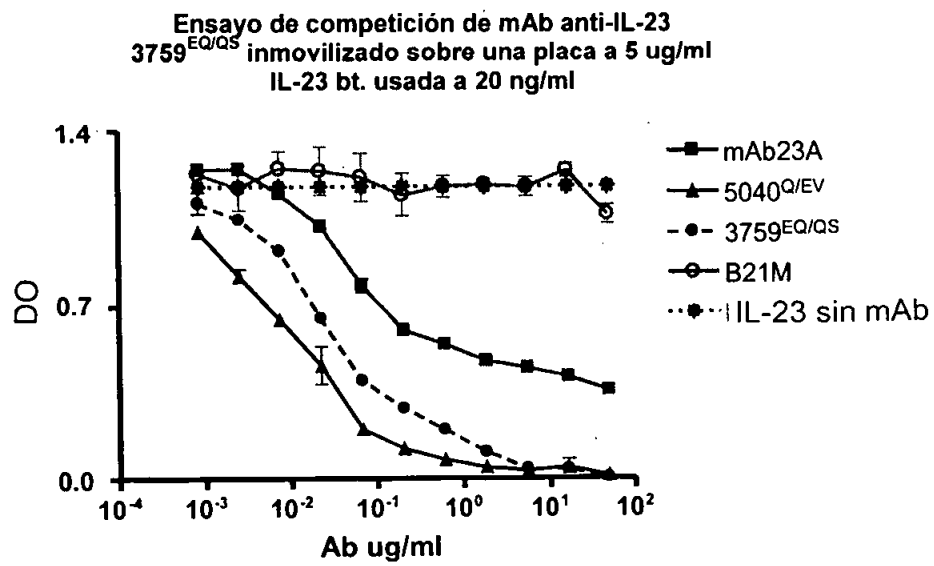




Figura 16C



## LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Solicitante: CENTOCOR, INC.

<120> Título de la invención: ANTICUERPOS ANTI-IL-23 HUMANOS, COMPOSICIONES, METODOS Y USOS

10 <130> Número de referencia: CEN5117PCT

<140> Número de solicitud actual: PCT/US2006/062674

<141> Fecha de presentación actual: 2006-12-28

15 <150> Número de solicitud previa: 60/754,889

<151> Fecha de presentación de la solicitud previa: 2005-12-29

<160> Número de secuencias: 147

20 <170> Software: FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> SEQ ID NO: 1

<211> Longitud: 5

25 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 1

Asn Tyr Ala Ile Ser

30 1 5

<210> SEQ ID NO: 2

<211> Longitud: 5

35 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 2

Ser Asn Tyr Ile Ser

40 1 5

<210> SEQ ID NO: 3

<211> Longitud: 5

45 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 3

Asn Tyr Trp Ile Ser

50 1 5

<210> SEQ ID NO: 4

<211> Longitud: 5

55 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

245

5      <400> Secuencia: 4  
       Ser Tyr Trp Ile Thr  
       1                    5

10     <210> SEQ ID NO: 5  
       <211> Longitud: 5  
       <212> Tipo: PRT  
       <213> Organismo: Homo sapiens

15     <400> Secuencia: 5  
       Asn Tyr Trp Ile Gly  
       1                    5

20     <210> SEQ ID NO: 6  
       <211> Longitud: 5  
       <212> Tipo: PRT  
       <213> Organismo: Homo sapiens

25     <400> Secuencia: 6  
       Ser Phe Gly Met Ser  
       1                    5

30     <210> SEQ ID NO: 7  
       <211> Longitud: 17  
       <212> Tipo: PRT  
       <213> Organismo: Homo sapiens

35     <400> Secuencia: 7  
       Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
       1                    5                    10                    15  
       Gly

40     <210> SEQ ID NO: 8  
       <211> Longitud: 17  
       <212> Tipo: PRT  
       <213> Organismo: Homo sapiens

45     <400> Secuencia: 8  
       Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
       1                    5                    10                    15  
       Gly

50     <210> SEQ ID NO: 9  
       <211> Longitud: 17  
       <212> Tipo: PRT  
       <213> Organismo: Homo sapiens

55     <400> Secuencia: 9

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

5

<210> SEQ ID NO: 10  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 10 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 10  
 Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 15 Gly

<210> SEQ ID NO: 11  
 20 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 11  
 25 Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

30 <210> SEQ ID NO: 12  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

35 <400> Secuencia: 12  
 Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

40 <210> SEQ ID NO: 13  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

45 <400> Secuencia: 13  
 Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

50 <210> SEQ ID NO: 14  
 <211> Longitud: 16

55

<212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 14  
 5 Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly  
    1                  5                  10                  15

10 <210> SEQ ID NO: 15  
     <211> Longitud: 17  
     <212> Tipo: PRT  
     <213> Organismo: Homo sapiens

15 <400> Secuencia: 15  
     Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
       1                  5                  10                  15  
     Gly

20 <210> SEQ ID NO: 16  
     <211> Longitud: 17  
     <212> Tipo: PRT  
     <213> Organismo: Secuencia artificial

25 <220> Característica  
     <223> Otra información: Secuencia de humano sintetizada

30 <220> Característica  
     <221> Nombre/clave: no seguro  
     <222> Ubicación: (1)  
     <223> Otra información: Donde Xaa puede ser G, I, o L

35 <220> Característica  
     <221> Nombre/clave: no seguro  
     <222> Ubicación: (2)  
     <223> Otra información: Donde Xaa puede ser I o S

40 <220> Característica  
     <221> Nombre/clave: no seguro  
     <222> Ubicación: (3)  
     <223> Otra información: Donde Xaa puede ser I, P, N, o D

45 <220> Característica  
     <221> Nombre/clave: no seguro  
     <222> Ubicación: (4)  
     <223> Otra información: Donde Xaa puede ser P, G, o A

50 <220> Característica  
     <221> Nombre/clave: no seguro  
     <222> Ubicación: (5)  
     <223> Otra información: Donde Xaa puede ser I, M, P,  
     <223> Otra información: T, H, N, o V

55 <220> Característica  
     <221> Nombre/clave: no seguro

```

5    <222> Ubicación: (6)
      <223> Otra información: Donde Xaa puede ser F, I, G, o L

      <220> Característica
      <221> Nombre/clave: no seguro
      <222> Ubicación: (7)
      <223> Otra información: Donde Xaa puede ser G o I

10   <220> Característica
      <221> Nombre/clave: no seguro
      <222> Ubicación: (8)
      <223> Otra información: Donde Xaa puede ser H, Y, N, o G

      <220> Característica
      <221> Nombre/clave: no seguro
      <222> Ubicación: (9)
      <223> Otra información: Donde Xaa puede ser A o T

20   <220> Característica
      <221> Nombre/clave: no seguro
      <222> Ubicación: (10)
      <223> Otra información: Donde Xaa puede ser N, W, o Y

      <400> Secuencia: 16
25   Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
      1             5             10             15
      Gly

30   <210> SEQ ID NO: 17
      <211> Longitud: 17
      <212> Tipo: PRT
      <213> Organismo: Homo sapiens

35   <400> Secuencia: 17
      Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu
      1             5             10             15
      Gly

40   <210> SEQ ID NO: 18
      <211> Longitud: 19
      <212> Tipo: PRT
45   <213> Organismo: Homo sapiens

      <400> Secuencia: 18
      Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
      1             5             10             15
50   Val Lys Gly

      <210> SEQ ID NO: 19
55   <211> Longitud: 17
      <212> Tipo: PRT

```

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 19

400> Secuencia: 19  
Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
5 1 5 10 15  
Gly

10 <210> SEQ ID NO: 20

<211> Longitud: 17

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

15 <400> Secuencia: 20

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

20

<210> SEQ ID NO: 21.

<211> Longitud: 17

<212> Tipo: PRT

25 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 21

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> SEQ ID NO: 22

35 <211> Longitud: 17

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 22

40 Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

45

<210> SEQ ID NO: 23

<211> Longitud: 17

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

50

<400> Secuencia: 23

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

- <210> SEQ ID NO: 24  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 5 <213> Organismo: Homo sapiens
- <400> Secuencia: 24  
 Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 10 Gly
- <210> SEQ ID NO: 25  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- <400> Secuencia: 25  
 20 Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly
- 25 <210> SEQ ID NO: 26  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 30 <400> Secuencia: 26  
 Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly
- 35 <210> SEQ ID NO: 27  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 40 <400> Secuencia: 27  
 Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly
- 45 <210> SEQ ID NO: 28  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Secuencia artificial
- 50 <220> Característica  
 <223> Otra información: Secuencia de humano sintetizada
- 55



<220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (3)  
 5 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser D o S

<220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (5)  
 10 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser S, V, D, o T

<220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (6)  
 15 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser N, S, o G

<220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (8)  
 20 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser Y, W, T, H, V, S, o A

<220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (10)  
 25 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser N, D, R, K, o W

<400> Secuencia: 28  
 Ile Ile Xaa Pro Xaa Xaa Ser Xaa Thr Xaa Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 30     1                     5                     10                     15  
 Gly

35 <210> SEQ ID NO: 29  
 <211> Longitud: 17  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

40 <400> Secuencia: 29  
 Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
      1                     5                     10                     15  
 Gly

45

<210> SEQ ID NO: 30  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 50 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 30  
 Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser  
      1                     5                     10                     15  
 55 Val Lys Gly

5 <210> SEQ ID NO: 31  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 <400> Secuencia: 31  
 10 Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

15 <210> SEQ ID NO: 32  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 20 <400> Secuencia: 32  
 Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

25  
 <210> SEQ ID NO: 33  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 30 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 <400> Secuencia: 33  
 Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro  
 1 5 10 15  
 35 Val Lys Gly

40 <210> SEQ ID NO: 34  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 45 <400> Secuencia: 34  
 Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

50  
 <210> SEQ ID NO: 35  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
 55  
 <400> Secuencia: 35

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

5

<210> SEQ ID NO: 36  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 10 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 36  
 Asn Ile Glu Gly Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 15 Val Lys Gly

20 <210> SEQ ID NO: 37  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 37  
 25 Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

30 <210> SEQ ID NO: 38  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

35 <400> Secuencia: 38  
 Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

40

45 <210> SEQ ID NO: 39  
 <211> Longitud: 19  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 39  
 50 Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

55 <210> SEQ ID NO: 40  
 <211> Longitud: 8

<212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 <400> Secuencia: 40  
 5 Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val  
    1                  5  
  
 10 <210> SEQ ID NO: 41  
     <211> Longitud: 18  
     <212> Tipo: PRT  
     <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 15 <400> Secuencia: 41  
     Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe  
        1                  5                  10                  15  
     Asp Leu  
  
 20  
  
     <210> SEQ ID NO: 42  
     <211> Longitud: 7  
     <212> Tipo: PRT  
 25 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
     <400> Secuencia: 42  
     His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr  
        1                  5  
 30  
  
     <210> SEQ ID NO: 43  
     <211> Longitud: 12  
     <212> Tipo: PRT  
 35 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
     <400> Secuencia: 43  
     Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn  
        1                  5                  10  
 40  
  
     <210> SEQ ID NO: 44  
     <211> Longitud: 8  
     <212> Tipo: PRT  
 45 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
     <400> Secuencia: 44  
     Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val  
        1                  5  
 50  
  
     <210> SEQ ID NO: 45  
     <211> Longitud: 12  
     <212> Tipo: PRT  
 55 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 45  
 Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
 1 5 10

5

<210> SEQ ID NO: 46  
 <211> Longitud: 12  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

10

<400> Secuencia: 46  
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

15

<210> SEQ ID NO: 47  
 <211> Longitud: 12  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

20

<400> Secuencia: 47  
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

25

<210> SEQ ID NO: 48  
 <211> Longitud: 13  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

30

<400> Secuencia: 48  
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Asn  
 1 5 10

35

<210> SEQ ID NO: 49  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

40

<400> Secuencia: 49  
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Tyr Asn Leu Ala  
 1 5 10

45

<210> SEQ ID NO: 50  
 <211> Longitud: 14  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

50

<400> Secuencia: 50  
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His  
 1 5 10

55

<210> SEQ ID NO: 51

- <211> Longitud: 14  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 5 <400> Secuencia: 51  
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser  
 1 5 10
- 10 <210> SEQ ID NO: 52  
 <211> Longitud: 7  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 15 <400> Secuencia: 52  
 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr  
 1 5
- 20 <210> SEQ ID NO: 53  
 <211> Longitud: 7  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 25 <400> Secuencia: 53  
 Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr  
 1 5
- 30 <210> SEQ ID NO: 54  
 <211> Longitud: 7  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 35 <400> Secuencia: 54  
 Gly Asn Thr His Arg Pro Ser  
 1 5
- 40 <210> SEQ ID NO: 55  
 <211> Longitud: 7  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 45 <400> Secuencia: 55  
 Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
 1 5
- 50 <210> SEQ ID NO: 56  
 <211> Longitud: 7  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 55 <400> Secuencia: 56  
 Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser

|    |                                                                                              |   |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | 1                                                                                            | 5 |
| 5  | <210> SEQ ID NO: 57<br><211> Longitud: 7<br><212> Tipo: PRT<br><213> Organismo: Homo sapiens |   |
| 10 | <400> Secuencia: 57<br>Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser<br>1 5                                    |   |
| 15 | <210> SEQ ID NO: 58<br><211> Longitud: 9<br><212> Tipo: PRT<br><213> Organismo: Homo sapiens |   |
| 20 | <400> Secuencia: 58<br>His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser Thr Thr<br>1 5                            |   |
| 25 | <210> SEQ ID NO: 59<br><211> Longitud: 9<br><212> Tipo: PRT<br><213> Organismo: Homo sapiens |   |
| 30 | <400> Secuencia: 59<br>Gln Gln Tyr Ser His Leu Leu Ile Thr<br>1 5                            |   |
| 35 | <210> SEQ ID NO: 60<br><211> Longitud: 9<br><212> Tipo: PRT<br><213> Organismo: Homo sapiens |   |
| 40 | <400> Secuencia: 60<br>Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser Leu Thr<br>1 5                            |   |
| 45 | <210> SEQ ID NO: 61<br><211> Longitud: 9<br><212> Tipo: PRT<br><213> Organismo: Homo sapiens |   |
| 50 | <400> Secuencia: 61<br>Gln Gln Phe Ala His Ile Leu Leu Thr<br>1 5                            |   |
| 55 | <210> SEQ ID NO: 62<br><211> Longitud: 9<br><212> Tipo: PRT                                  |   |

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 62

Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro Phe Thr

5 1 5

<210> SEQ ID NO: 63

<211> Longitud: 9

10 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 63

Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu Pro Thr

15                      1                                      5

<210> SEQ ID NO: 64

<211> Longitud: 9

20 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 64

Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro Phe Thr

25 1 5

<210> SEQ ID NO: 65

<211> Longitud: 9

30 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 65

Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro Phe Thr

35 1 5

<210> SEQ ID NO: 66

<211> Longitud: 9

40 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 66

Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro Phe Thr

45                  1                                  5

<210> SEQ ID NO: 67

<211> Longitud: 9

50 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 67

Gln Gln Asp Thr Ser Ser Pro Phe Thr

55 1 5



- <210> SEQ ID NO: 68  
 <211> Longitud: 10  
 <212> Tipo: PRT  
 5 <213> Organismo: Secuencia artificial  
  
 <220> Característica  
 <223> Otra información: Secuencia de humano sintetizada  
  
 10 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (3)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser T, F, D, o S  
  
 15 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (4)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser S, I, A, T, R, o L  
  
 20 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (5)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser N, T, L, S, o G  
  
 25 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (6)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser T, Y, S, o I  
  
 30 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (7)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser P o L  
  
 35 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (8)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser F o P  
  
 40 <400> Secuencia: 68  
 Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Thr  
 1 5 10  
  
 45 <210> SEQ ID NO: 69  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 50  
  
 <400> Secuencia: 69  
 Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly Pro Gly Glu Val  
 1 5 10  
  
 55

5 <210> SEQ ID NO: 70  
 <211> Longitud: 9  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 <400> Secuencia: 70  
 Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val Thr  
 1 5  
 10  
  
 15 <210> SEQ ID NO: 71  
 <211> Longitud: 9  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 <400> Secuencia: 71  
 Ser Ser Trp Thr Pro Ser Ser Val Val  
 1 5  
 20  
  
 25 <210> SEQ ID NO: 72  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 <400> Secuencia: 72  
 Ser Ser Trp Thr Asp Thr Pro Asn Met Ile Val  
 1 5 10  
 30  
  
 35 <210> SEQ ID NO: 73  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
  
 <400> Secuencia: 73  
 Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val  
 1 5 10  
 40  
  
 45 <210> SEQ ID NO: 74  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Secuencia artificial  
  
 <220> Característica  
 <223> Otra información: Secuencia de humano sintetizada  
 50  
 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (1)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser S o A  
 55  
 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro

- <222> Ubicación: (6)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser T o G
- 5 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (7)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser P o L
- 10 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (8)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser S o N
- 15 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (9)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser S, M, o L
- 20 <220> Característica  
 <221> Nombre/clave: no seguro  
 <222> Ubicación: (10)  
 <223> Otra información: Donde Xaa puede ser I o V
- 25 <400> Secuencia: 74  
 Xaa Ser Trp Thr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val  
 1 5 10
- 30 <210> SEQ ID NO: 75  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 35 <400> Secuencia: 75  
 Ser Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Pro Leu Val Val  
 1 5 10
- 40 <210> SEQ ID NO: 76  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 45 <400> Secuencia: 76  
 Gly Ser Tyr Asp Val Tyr Gly Arg Phe Tyr Val  
 1 5 10
- 50 <210> SEQ ID NO: 77  
 <211> Longitud: 11  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens
- 55 <400> Secuencia: 77  
 Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Leu Gln Arg Ile Val

1 5 10

5 <210> SEQ ID NO: 78  
<211> Longitud: 11  
<212> Tipo: PRT  
<213> Organismo: Homo sapiens

10 <400> Secuencia: 78  
Gln Thr Tyr Tyr Phe Ser Tyr Ser Gly Pro Val  
1 5 10

15 <210> SEQ ID NO: 79  
<211> Longitud: 11  
<212> Tipo: PRT  
<213> Organismo: Homo sapiens

20 <400> Secuencia: 79  
Gly Ser Trp Asp Pro Ile Phe Ser Tyr Glu Val  
1 5 10

25 <210> SEQ ID NO: 80  
<211> Longitud: 117  
<212> Tipo: PRT  
<213> Organismo: Homo sapiens

30 <400> Secuencia: 80  
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 Asn Tyr  
20 25 30  
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 35 40 45  
Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala 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  
40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
45 Val Thr Val Ser Ser  
115

50 <210> SEQ ID NO: 81  
<211> Longitud: 117  
<212> Tipo: PRT  
<213> Organismo: Homo sapiens

55 <400> Secuencia: 81  
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 Asn Tyr

20 25 30  
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 5 Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His 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  
 10 Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

15

<210> SEQ ID NO: 82  
 <211> Longitud: 108  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

20

<400> Secuencia: 82  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 25 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn  
 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 Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 30 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 His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser  
 85 90 95  
 Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 35 100 105

40

<210> SEQ ID NO: 83  
 <211> Longitud: 108  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

45

<400> Secuencia: 83  
 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 Ser Val Leu Gly Asn  
 20 25 30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 50 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser 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 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser  
 85 90 95  
 55 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

5 <210> SEQ ID NO: 84  
 <211> Longitud: 108  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

10 <400> Secuencia: 84  
 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 Ser Val Leu Gly Asn  
 20 25 30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 15 35 40 45  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser 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  
 20 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Leu Ile  
 85 90 95  
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

25 <210> SEQ ID NO: 85  
 <211> Longitud: 108  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

30 <400> Secuencia: 85  
 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 Ser Val Leu Gly Asn  
 20 25 30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 35 40 45  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 40 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 Phe Ala His Ile Leu  
 85 90 95  
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 45 100 105

50 <210> SEQ ID NO: 86  
 <211> Longitud: 127  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

55 <400> Secuencia: 86  
 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 Asn

20 25 30  
 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 5 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala 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  
 10 Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met  
 100 105 110  
 Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 15  
 <210> SEQ ID NO: 87  
 <211> Longitud: 127  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
 20  
 <400> Secuencia: 87  
 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 Asn  
 20 25 30  
 25 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 30 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 Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met  
 100 105 110  
 35 Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 40  
 <210> SEQ ID NO: 88  
 <211> Longitud: 127  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens  
 45  
 <400> Secuencia: 88  
 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 Asn  
 20 25 30  
 50 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr 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  
 55 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys





<212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 91  
 5 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 Asn  
 20 25 30  
 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 10 35 40 45  
 Gly Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr 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  
 15 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met  
 100 105 110  
 20 Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> SEQ ID NO: 92  
 <211> Longitud: 127  
 25 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 92  
 30 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 Asn  
 20 25 30  
 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 35 40 45  
 Gly Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr 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  
 40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met  
 100 105 110  
 45 Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> SEQ ID NO: 93  
 <211> Longitud: 108  
 50 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 93  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
           35                  40                  45  
 Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
       50                  55                  60  
 5 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 Thr Ser Asn Thr Pro  
                   85                  90                  95  
 10 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                  105

<210> SEQ ID NO: 94  
 <211> Longitud: 108  
 15 <212> Tipo: PRT  
       <213> Organismo: Homo sapiens  
       <400> Secuencia: 94

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

35 <210> SEQ ID NO: 95  
       <211> Longitud: 108  
       <212> Tipo: PRT  
 40 <213> Organismo: Homo sapiens  
       <400> Secuencia: 95

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

<210> SEQ ID NO: 96  
 <211> Longitud: 108  
 <212> Tipo: PRT  
 5 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 96  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 15 Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg 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 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro  
 85 90 95  
 20 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

25 <210> SEQ ID NO: 97  
 <211> Longitud: 108  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

30 <400> Secuencia: 97  
 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 Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 35 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg 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  
 40 65 70 75 80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro  
 85 90 95  
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

45  
 <210> SEQ ID NO: 98  
 <211> Longitud: 108  
 <212> Tipo: PRT  
 50 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 98  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
           35                  40                  45  
 Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
       50                  55                  60  
 5 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 Ser Leu Asn Ile Pro  
                   85                  90                  95  
 10 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                  105

<210> SEQ ID NO: 99  
 <211> Longitud: 116  
 15 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 99  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 20     1                  5                  10                  15  
  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr  
                   20                  25                  30  
 25 Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
       35                  40                  45  
 Gly Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
       50                  55                  60  
 Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
   65                  70                  75                  80  
 30 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                  90                  95  
 Ala Arg His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
                   100                  105                  110  
 35 Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> SEQ ID NO: 100  
 <211> Longitud: 110  
 40 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

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

100 105 110

5 <210> SEQ ID NO: 101  
 <211> Longitud: 121  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

10 <400> Secuencia: 101  
 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  
 Trp Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 15 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser 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  
 20 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn Trp Gly  
 100 105 110  
 25 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

30 <210> SEQ ID NO: 102  
 <211> Longitud: 107  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

35 <400> Secuencia: 102  
 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 Ser Ile Phe Tyr Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 40 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 45 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

50 <210> SEQ ID NO: 103  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

55 <400> Secuencia: 103

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

20 <210> SEQ ID NO: 104  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 104  
 25 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 30 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 35 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 40 Val Thr Val Ser Ser  
 115

45 <210> SEQ ID NO: 105  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

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

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

10  
 <210> SEQ ID NO: 106  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

15  
 <400> Secuencia: 106  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 20 25 30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 25 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 30 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

35  
 <210> SEQ ID NO: 107  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

40  
 <400> Secuencia: 107  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 45 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 50 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 55 Val Thr Val Ser Ser  
 115

5 <210> SEQ ID NO: 108  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 108  
 10 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 15 Gly Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 20 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 25

<210> SEQ ID NO: 109  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 30 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 109  
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 40 Gly Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 45 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

50 <210> SEQ ID NO: 110  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

55 <400> Secuencia: 110



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

20 <210> SEQ ID NO: 111  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

25 <400> Secuencia: 111  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 30 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 35 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 40 Val Thr Val Ser Ser  
 115

45 <210> SEQ ID NO: 112  
 <211> Longitud: 117  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

50 <400> Secuencia: 112  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 55 Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

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

10

<210> SEQ ID NO: 113  
 <211> Longitud: 109  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

15

<400> Secuencia: 113  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly  
 20 20 25 30  
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 50 55 60  
 25 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr Pro Ser  
 85 90 95  
 30 Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105

35

<210> SEQ ID NO: 114  
 <211> Longitud: 111  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

40

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

50

55

<210> SEQ ID NO: 115

<211> Longitud: 111  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

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

<210> SEQ ID NO: 116  
 <211> Longitud: 111  
 <212> Tipo: PRT  
 25 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 116  
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly  
 20 25 30  
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly  
 40 85 90 95  
 Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

45 <210> SEQ ID NO: 117  
 <211> Longitud: 121  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

50 <400> Secuencia: 117  
 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 Phe  
 20 25 30  
 55 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser 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  
 5 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn Trp Gly  
 100 105 110  
 10 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> SEQ ID NO: 118  
 <211> Longitud: 123  
 15 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 118  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 25 Ser Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Gly Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
 30 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
 100 105 110  
 35 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> SEQ ID NO: 119  
 <211> Longitud: 123  
 40 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 119  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 50 Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
 55 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

5

<210> SEQ ID NO: 120  
 <211> Longitud: 123  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

10

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

15

20

25

30

<210> SEQ ID NO: 121  
 <211> Longitud: 123  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

35

<400> Secuencia: 121  
 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 Phe  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

40

45

50

55

<210> SEQ ID NO: 122  
 <211> Longitud: 123  
 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 122

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

<210> SEQ ID NO: 123

<211> Longitud: 123

<212> Tipo: PRT

25 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 123

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

45

<210> SEQ ID NO: 124

<211> Longitud: 123

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

50

<400> Secuencia: 124

55 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 Phe  
20 25 30  
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

<210> SEQ ID NO: 125  
 <211> Longitud: 123  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

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

<210> SEQ ID NO: 126  
 <211> Longitud: 123  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 126  
 45 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 Phe  
 20 25 30  
 50 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
 55 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
                           100                          105                          110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                           115                          120

5

<210> SEQ ID NO: 127  
 <211> Longitud: 123  
 <212> Tipo: PRT  
 10 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 127  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
   1                          5                          10                          15  
 15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
                           20                          25                          30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                           35                          40                          45  
 20 Ser Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala  
                           50                          55                          60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
   65                          70                          75                          80  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
                           85                          90                          95  
 25 Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
                           100                          105                          110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                           115                          120

30

<210> SEQ ID NO: 128  
 <211> Longitud: 111  
 <212> Tipo: PRT  
 35 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 128  
 Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
   1                          5                          10                          15  
 40 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
                           20                          25                          30  
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
                           35                          40                          45  
 Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
   50                          55                          60  
 45 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
   65                          70                          75                          80  
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Asn  
                           85                          90                          95  
 50 Lys Pro Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                           100                          105                          110

55

<210> SEQ ID NO: 129  
 <211> Longitud: 111  
 <212> Tipo: PRT  
 <213> Organismo: Homo sapiens



<400> Secuencia: 129

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

<210> SEQ ID NO: 130

20 <211> Longitud: 111

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 130

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

<210> SEQ ID NO: 131

40 <211> Longitud: 111

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

45 <400> Secuencia: 131

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

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

5

<210> SEQ ID NO: 132  
<211> Longitud: 111  
<212> Tipo: PRT  
10 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 132  
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
15 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Tyr  
20 25 30  
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45  
20 Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80  
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Pro Ile  
85 90 95  
25 Phe Ser Tyr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> SEQ ID NO: 133  
30 <211> Longitud: 381  
<212> Tipo: ADN  
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 133  
35 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatggggatc agccctggca ccggtatcaa cgcatactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagcaag 300  
40 aagggcatgt acggcggctg gacctacccc ctgatgatgt tgcacctgtg gggccagggc 360  
accctggtga ccgtgagcag c 381

<210> SEQ ID NO: 134  
45 <211> Longitud: 381  
<212> Tipo: ADN  
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 134  
50 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60  
agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgccaggcc 120  
cccggccagg gcctggagtg gatgggcac agccccggca ccggcatcaa cgcctactac 180  
gcccagaagt tccagggccg cgtgaccatc accgcccagc agagcaccag caccgcctac 240  
atggagctga gcagcctgcg cagcgaggac accgcccgtgt actactgcgc ccgcagcaag 300  
aagggcatgt acggcggctg gacctacccc ctgatgatgt tgcacctgtg gggccagggc 360  
55 accctggtga ccgtgagcag c 381

<210> SEQ ID NO: 135  
 <211> Longitud: 381  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

5

<400> Secuencia: 135  
 caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60  
 agctgcaaag cctccggagg cactttttct tctaattata tttcttgggt gcgccaagcc 120  
 cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt tctcctggta ctggtattaa tgcttattat 180  
 10 gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240  
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttctaag 300  
 aagggtatgt atggtggttg gacttatect cttatgatgt ttgatctttg gggccaaggc 360  
 accctggtga cggtagctc a 381

15

<210> SEQ ID NO: 136  
 <211> Longitud: 324  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

20

<400> Secuencia: 136  
 gagatcgtgc tgaccagag ccccgccacc ctgagcctga gccccggcga gcgcgccacc 60  
 ctgagctgcc gcgccagcca gagcgtgagc agcaactacc tggcctggta ccagcagaag 120  
 cccggccagg cccccgcct gctgatctac tacgccagcc gccgcgccac cggcgtgccc 180  
 gccgcttca gcggcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagcctggag 240  
 25 cccgaggact tcgcgtgta ctactgccag cagaccagca acacccctt caccttcggc 300  
 cagggcacca aggtggagat caag 324

<210> SEQ ID NO: 137  
 <211> Longitud: 324  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

30

<400> Secuencia: 137  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 35 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaactact tagcctggta ccaacagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat tacgcatccc gcagggccac tggcgtgcca 180  
 gccaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 240  
 cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagacttcta atactcctt tacctttggc 300  
 cagggtacga aagttgaaat taaa 324

40

<210> SEQ ID NO: 138  
 <211> Longitud: 324  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

45

<400> Secuencia: 138  
 gagatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60  
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctaattatc tggcttggta ccagcagaaa 120  
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat tatgcttctc gtcgtgcaac tggggtccc 180  
 50 gcgcgtttta gcggctcttg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240  
 cctgaagact ttgcgtgta ttattgccag cagacttcta atactcctt tacctttggc 300  
 cagggtacga aagttgaaat taaa 324

55

<210> SEQ ID NO: 139  
 <211> Longitud: 351  
 <212> Tipo: ADN

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 139

5 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagctttagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atcgacccta gcaactctta caccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcgac accgccatgt attactgtgc gagatggtac 300  
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

10 <210> SEQ ID NO: 140  
 <211> Longitud: 351  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

15 <400> Secuencia: 140

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagag cctgaagatc 60  
 agctgcaagg gcagcggcta cagcttcagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaagg gcctggagtg gatggggatc atcgacccta gcaacagcta caccgcctac 180  
 20 agccccagct tccagggcca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccgctggtac 300  
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> SEQ ID NO: 141  
 <211> Longitud: 351  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

25 <400> Secuencia: 141

gaggtgcaat tgggttcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac ccggcgaaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaaag gttccggata ttcttttct aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120  
 cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctaatagcta taccgcctat 180  
 tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgccgata aaagcattag caccgcctat 240  
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accggccatgt attattgcgc gcgttggtat 300  
 35 tataagcctt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga ccggttagctc a 351

<210> SEQ ID NO: 142  
 <211> Longitud: 336  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

40 <400> Secuencia: 142

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg agcggttatg atgtacactg gtaccagcag 120  
 45 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaagcggcc ctcaggggtc 180  
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactggggtc 240  
 cagagcgagg atgaggctga ttattactgc gccagctgga ccgacggcct gagcctggtg 300  
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

50 <210> SEQ ID NO: 143  
 <211> Longitud: 336  
 <212> Tipo: ADN  
 <213> Organismo: Homo sapiens

55 <400> Secuencia: 143

cagagcgtgc tgacccagcc cccagcgtg agcgggcgccc ccggccagcg cgtgaccatc 60

5 agctgcaccg gcagcagcag caacatcggc agcggctacg acgtgcactg gtaccagcag 120  
 ctgccccggca ccgcccccaa gctgctgacg tacggcaaca gcaagcgccc cagcggcgtg 180  
 cccgaccgct tcagcggcag caagagcggc accagcgcca gcctggccat caccggcctc 240  
 cagagcgagg acgaggccga ctactactgt gccagctgga ccgacggcct gagcctgggtg 300  
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

<210> SEQ ID NO: 144

<211> Longitud: 336

<212> Tipo: ADN

10 <213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 144

15 cagagcgtgc tgaccagcc gccttcagt agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60  
 tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt tctggttatg atgtgcattg gtaccagcag 120  
 ttgccccgga cggcgccgaa acttctgatt tatggtaatt ctaagcgtcc ctcaggcgtg 180  
 ccggatcggt ttagcggatc caaaagcggc accagcgga gccttgcat tacgggcctg 240  
 caaagcgaag acgaagcgga ttattattgc gcttcttgga ctgatggtct ttctcttggt 300  
 gtgtttggcg gcggcacgaa gtttaaccgtt cttggc 336

20 <210> SEQ ID NO: 145

<211> Longitud: 189

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

25 <400> Secuencia: 145

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

<210> SEQ ID NO: 146

<211> Longitud: 19

55 <212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 146

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Ser Tyr Ala Ala Ser  
1 5 10 15

5 Val Lys Gly

<210> SEQ ID NO: 147

10 <211> Longitud: 123

<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 147

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

CEN5117PCT

1/5

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

|       |                                                                                                                                         |                                                                           |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 0     | For receiving Office use only                                                                                                           |                                                                           |
| 0-1   | International Application No.                                                                                                           |                                                                           |
| 0-2   | International Filing Date                                                                                                               |                                                                           |
| 0-3   | Name of receiving Office and "PCT International Application"                                                                            |                                                                           |
| 0-4   | Form PCT/RO/101 PCT Request                                                                                                             |                                                                           |
| 0-4-1 | Prepared Using                                                                                                                          | PCT-SAFE [EASY mode]<br>Version 3.51.015.190 MT/FOP<br>20061001/0.20.5.7  |
| 0-5   | Petition<br>The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty |                                                                           |
| 0-6   | Receiving Office (specified by the applicant)                                                                                           | United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)                 |
| 0-7   | Applicant's or agent's file reference                                                                                                   | CEN5117PCT                                                                |
| I     | Title of Invention                                                                                                                      | HUMAN ANTI-IL-23 ANTIBODIES, COMPOSITIONS, METHODS AND USES               |
| II    | Applicant                                                                                                                               |                                                                           |
| II-1  | This person is                                                                                                                          | applicant only                                                            |
| II-2  | Applicant for                                                                                                                           | all designated States except US                                           |
| II-4  | Name                                                                                                                                    | CENTOCOR, INC.                                                            |
| II-5  | Address                                                                                                                                 | 200 Great Valley Parkway<br>Malvern, PA 19355<br>United States of America |
| II-6  | State of nationality                                                                                                                    | US                                                                        |
| II-7  | State of residence                                                                                                                      | US                                                                        |
| II-8  | Telephone No.                                                                                                                           | (610) 651-7491                                                            |
| II-9  | Facsimile No.                                                                                                                           | (610) 651-6940                                                            |
| II-10 | e-mail                                                                                                                                  | edichter@cntus.jnj.com                                                    |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION )

|         |                           |                                                                          |
|---------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| III-1   | Applicant and/or inventor |                                                                          |
| III-1-1 | This person is            | applicant and inventor                                                   |
| III-1-2 | Applicant for             | US only                                                                  |
| III-1-4 | Name (LAST, First)        | BENSON, Jacqueline                                                       |
| III-1-5 | Address                   | 5 Oak Glen Drive<br>Malvern, PA 19355<br>United States of America        |
| III-1-6 | State of nationality      | US                                                                       |
| III-1-7 | State of residence        | US                                                                       |
| III-2   | Applicant and/or inventor |                                                                          |
| III-2-1 | This person is            | applicant and inventor                                                   |
| III-2-2 | Applicant for             | US only                                                                  |
| III-2-4 | Name (LAST, First)        | CARTON, Jill                                                             |
| III-2-5 | Address                   | 110 Tudor Court<br>Malvern, PA 19355<br>United States of America         |
| III-2-6 | State of nationality      | US                                                                       |
| III-2-7 | State of residence        | US                                                                       |
| III-3   | Applicant and/or inventor |                                                                          |
| III-3-1 | This person is            | applicant and inventor                                                   |
| III-3-2 | Applicant for             | US only                                                                  |
| III-3-4 | Name (LAST, First)        | CUNNINGHAM, Mark                                                         |
| III-3-5 | Address                   | 716 Garden Drive<br>Kennett Square, PA 19348<br>United States of America |
| III-3-6 | State of nationality      | GB                                                                       |
| III-3-7 | State of residence        | US                                                                       |
| III-4   | Applicant and/or inventor |                                                                          |
| III-4-1 | This person is            | applicant and inventor                                                   |
| III-4-2 | Applicant for             | US only                                                                  |
| III-4-4 | Name (LAST, First)        | ORLOVSKY, Yevgeniya I.                                                   |
| III-4-5 | Address                   | 2804 Century Lane<br>Chadds Ford, PA 19317<br>United States of America   |
| III-4-6 | State of nationality      | US                                                                       |
| III-4-7 | State of residence        | US                                                                       |



## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION )

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-5   | Applicant and/or inventor                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                         |
| III-5-1 | This person is                                                                                                                                                                                                                                                                                              | applicant and inventor                                                                                  |
| III-5-2 | Applicant for                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US only                                                                                                 |
| III-5-4 | Name (LAST, First)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RAUCHENBERGER, Robert                                                                                   |
| III-5-5 | Address                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Esterbergstr 9<br>82490 Farchant<br>Germany                                                             |
| III-5-6 | State of nationality                                                                                                                                                                                                                                                                                        | US                                                                                                      |
| III-5-7 | State of residence                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DE                                                                                                      |
| III-6   | Applicant and/or inventor                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                         |
| III-6-1 | This person is                                                                                                                                                                                                                                                                                              | applicant and inventor                                                                                  |
| III-6-2 | Applicant for                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US only                                                                                                 |
| III-6-4 | Name (LAST, First)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SWEET, Raymond                                                                                          |
| III-6-5 | Address                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 700 Oak Spring Road<br>Bryn Mawr, PA 19010<br>United States of America                                  |
| III-6-6 | State of nationality                                                                                                                                                                                                                                                                                        | US                                                                                                      |
| III-6-7 | State of residence                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US                                                                                                      |
| IV-1    | Agent or common representative; or<br>address for correspondence<br>The person identified below is hereby/<br>has been appointed to act on behalf of<br>the applicant(s) before the competent<br>International Authorities as:                                                                              | agent                                                                                                   |
| IV-1-1  | Name (LAST, First)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DICHTER, Eric                                                                                           |
| IV-1-2  | Address                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Johnson & Johnson<br>One Johnson & Johnson Plaza<br>New Brunswick, NJ 08933<br>United States of America |
| IV-1-3  | Telephone No.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | (610) 651-7491                                                                                          |
| IV-1-4  | Facsimile No.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | (610) 651-6940                                                                                          |
| IV-1-5  | e-mail                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | edichter@cntus.jnj.com                                                                                  |
| IV-1-6  | Agent's registration No.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 41,708                                                                                                  |
| V       | DESIGNATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                         |
| V-1     | The filing of this request constitutes<br>under Rule 4.9(a), the designation of<br>all Contracting States bound by the<br>PCT on the international filing date,<br>for the grant of every kind of<br>protection available and, where<br>applicable, for the grant of both<br>regional and national patents. |                                                                                                         |

## PCT REQUEST

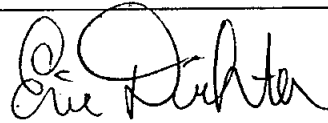
Original (for SUBMISSION )

|        |                                                                                                                                                                                                |                                                            |                             |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| VI-1   | Priority claim of earlier national application                                                                                                                                                 |                                                            |                             |
| VI-1-1 | Filing date                                                                                                                                                                                    | 29 December 2005 (29.12.2005)                              |                             |
| VI-1-2 | Number                                                                                                                                                                                         | 60/754,889                                                 |                             |
| VI-1-3 | Country                                                                                                                                                                                        | US                                                         |                             |
| VI-2   | Priority document request<br>The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s): | VI-1                                                       |                             |
| VII-1  | International Searching Authority Chosen                                                                                                                                                       | United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US) |                             |
| VIII   | Declarations                                                                                                                                                                                   | Number of declarations                                     |                             |
| VIII-1 | Declaration as to the identity of the inventor                                                                                                                                                 | -                                                          |                             |
| VIII-2 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent                                                                       | -                                                          |                             |
| VIII-3 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application                                                           | -                                                          |                             |
| VIII-4 | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                                                                                         | -                                                          |                             |
| VIII-5 | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty                                                                                                                 | -                                                          |                             |
| IX     | Check list                                                                                                                                                                                     | number of sheets                                           | electronic file(s) attached |
| IX-1   | Request (including declaration sheets)                                                                                                                                                         | 5                                                          | ✓                           |
| IX-2   | Description (excluding sequence listing part)                                                                                                                                                  | 144                                                        | -                           |
| IX-3   | Claims                                                                                                                                                                                         | 11                                                         | -                           |
| IX-4   | Abstract                                                                                                                                                                                       | 1                                                          | ✓                           |
| IX-5   | Drawings                                                                                                                                                                                       | 25                                                         | -                           |
| IX-7a  | Sub-total number of sheets                                                                                                                                                                     | 186                                                        |                             |
| IX-6a  | Sequence listing part of description                                                                                                                                                           | 41                                                         | -                           |
| IX-7   | TOTAL                                                                                                                                                                                          | 227                                                        |                             |

203

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION )

|                   | Accompanying Items                                                                                                               | paper document(s) attached                                                        | electronic file(s) attached |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| IX-8              | Fee calculation sheet                                                                                                            | ✓                                                                                 | -                           |
| IX-16(A)          | Sequence listing in electronic form                                                                                              |                                                                                   |                             |
| IX-16(A)<br>- (i) | copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | -                                                                                 | 1 Diskette                  |
| IX-17             | PCT-SAFE physical media                                                                                                          | -                                                                                 | ✓                           |
| IX-19             | Figure of the drawings which should accompany the abstract                                                                       | 1                                                                                 |                             |
| IX-20             | Language of filing of the international application                                                                              | English                                                                           |                             |
| X-1               | Signature of applicant, agent or common representative                                                                           |  |                             |
| X-1-1             | Name                                                                                                                             | CENTOCOR, INC.                                                                    |                             |
| X-1-2             | Name of signatory                                                                                                                | DICTER, Eric A.                                                                   |                             |
| X-1-3             | Capacity                                                                                                                         | Agent                                                                             |                             |

## FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

|        |                                                                                                                                         |        |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10-1   | Date of actual receipt of the purported international application                                                                       |        |
| 10-2   | Drawings:                                                                                                                               |        |
| 10-2-1 | Received                                                                                                                                |        |
| 10-2-2 | Not received                                                                                                                            |        |
| 10-3   | Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application |        |
| 10-4   | Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)                                                              |        |
| 10-5   | International Searching Authority                                                                                                       | ISA/US |
| 10-6   | Transmittal of search copy delayed until search fee is paid                                                                             |        |

## FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

|      |                                                                |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Date of receipt of the record copy by the International Bureau |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To: Eric Dichter  
Johnson & Johnson  
One Johnson & Johnson Plaza  
New Brunswick, NJ 08933

### RECEIVED

FEB 04 2008

J & J PAT. DKT. SECTION

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

01 FEB 2008

Applicant's or agent's file reference  
CEN5117PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US 06/62674

International filing date (day/month/year)  
28 December 2006 (28.12.2006)

Priority date (day/month/year)  
29 December 2005 (29.12.2005)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
IPC(8) - A61K 39/395; G01N 33/567 (2007.10)  
USPC - 424/145.1; 435/7.2

Applicant Centocor, Inc.

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

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

### 2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/US  
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450  
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion  
27 October 2007 (27.10.2007)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774

25

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 06/62674

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed.
  - ☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material
    - ☒ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material
    - ☒ on paper
    - ☒ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing
    - ☒ contained in the international application as filed
    - ☒ filed together with the international application in electronic form
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 06/62674

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 5, 6, 9, 12, 15-19, 21-37, 40-46 and 52-65

because:

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

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. see above and below are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 5, 9, 12, 15, 40 and 43 are unsearchable because they do not comply with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a) and are improper multidependent claims. With regard to claims 6, 16-19, 21-37, 41, 42-46 and 52-64, these claims depend upon one or more of the above mentioned improper multiple dependent claims.  
Claim 65 is unsearchable because it is an indefinite, omnibus claim and does not comply with Rule 6.2(a).

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

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 5, 6, 9, 12, 15-19, 21-37, 40-46 and 52-65

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

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

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

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

- ☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 06/62674

Box No. IV Lack of unity of invention

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

☒ paid additional fees

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

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

☐ not paid additional fees

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

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

☐ complied with

☒ not complied with for the following reasons:

Invention 1: Claims 1-3 and 7 limited to SEQ ID NO 46

Inventions 2-34: Claims 1-3 and 7 limited to SEQ ID NOs 47-79

Inventions 35-81: Claims 1-2, 4 and 8 limited to SEQ ID NOs 1-45 and 146

Inventions 82-115: Claims 11 and 14 limited to SEQ ID NOs 80-81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 and 147

Inventions 116-137: Claims 10 and 13 limited to SEQ ID NOs 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 and 128-132

Inventions 138-144: Claims 20, 39, 42 and 47-51 limited to SEQ ID NOs 133-135 and 139-141

Inventions 145-151: Claims 20, 38, 41 and 47-51 limited to SEQ ID NOs 136-138 and 142-144

SEQ ID NO 145, which is the sequence that binds to the antibody, is generic to inventions 1-81.

SEQ ID NO 46 is the first claimed SEQ ID NO. Accordingly, it is deemed to be part of the first claimed invention.

The claimed sequence numbers of inventions 1-151 are not substantially structurally similar. The ID for CDRL1 does not require any other ID from CDRL2-3 or CDRH103. Accordingly, each SEQ ID NO is a distinct invention (with the exception of the binding SEQ ID NO 145).

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

☐ all parts

☒ the parts relating to claims Nos. 1-4, 7, 8, 10, 11, 13 and 14, limited to SEQ ID NOs: 46, 5, 20, 44, 106 and 116

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/AUS 06/62674

| Box No. V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |                              |     |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----|--|
| <b>1. Statement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                              |     |  |
| Novelty (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Claims                                                                                                                                                               | 2-4, 7, 8, 10, 11, 13 and 14 | YES |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Claims                                                                                                                                                               | 1                            | NO  |  |
| Inventive step (IS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Claims                                                                                                                                                               | 2-4, 7, 8, 10, 11, 13 and 14 | YES |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Claims                                                                                                                                                               | 1                            | NO  |  |
| Industrial applicability (IA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Claims                                                                                                                                                               | 1-4, 7, 8, 10, 11, 13 and 14 | YES |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Claims                                                                                                                                                               | NONE                         | NO  |  |
| <b>2. Citations and explanations:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      |                              |     |  |
| <p>Claim 1 lacks novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2005/0137385 A1 to BENSON et al (hereinafter "BENSON").</p> <p>As to claim 1, directed to an isolated IL-23p19 antibody, wherein said antibody is fully human generated from phage display, BENSON teaches fully human isolated anti-IL-23p40 including immunoglobulins and methods of making and using them. BENSON defines IL-23p40 proteins as including p19 subunit of IL-23, i.e. IL-23p19 (para [0015]). In addition, BENSON specifies that the term "neutralizing Ig derived protein" refers to an Ig derived protein that can inhibit human p40 or p19 protein (para [0138]). As to the limitation that said antibody is generated from phage display, BENSON teaches that "phage display technology can be used to produce human Ig derived proteins and antibody fragments in vitro, from immunoglobulin variable (V) domain gene repertoires from unimmunized donors" (para [0080]).</p> <p>Claims 2-4, 7, 8, 10, 11, 13 and 14 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-33(3) with respect to the scope (SEQ ID NOs) searched as indicated in Box No. IV above, because the prior art does not teach or clearly suggest the claimed subject matter.</p> <p>As to claim 2, directed to the isolated antibody of claim 1 that binds to human IL-23p19 via the fragment formed by amino acids in positions 93-105, although BENSON teaches isolated anti-IL-23p40 fully human including immunoglobulins and methods of making and using them, and US 2004/0156849 A1(GURNEY) expands BENSON's teaching ("All assays for antagonists and agonists are common in that they call for contacting the drug candidate with an IL-23 polypeptide, ... or a fragment of such polypeptides (specifically including IL-23 ... subunits) under conditions and for a time sufficient to allow these two components to interact. For example, the human IL-23 p19 subunit is a 189 amino acid polypeptide, the sequence of which is available from the EMBL database under Accession Number AF301620 (NCBI 605580; GenBank AF301620; Oppmann et al.) ... The making of antibodies or small molecules binding to such polypeptides is well within the skill of the ordinary artisan" (para [0051])), a combination of BENSON and GURNEY does not clearly suggest the claimed antibody that binds specifically to the 93-105 amino acid of human IL-23p19.</p> <p>As to claims 3 and 7, the prior art does not teach or clearly suggest an isolated IL-23p19 antibody, comprising at least one light chain variable region, said light chain variable region comprising a CDRH1 of SEQ ID NO: 46.</p> <p>As to claims 2, 4 and 8, the prior art does not teach or clearly suggest an isolated IL-23p19 antibody binding to human IL-23p19 via the 93-105 amino acid fragment, or comprising at least one light chain variable region, said light chain variable region comprising a CDRH1 of SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 20, or SEQ ID NO: 44.</p> <p>As to claims 11 and 14, the prior art does not teach or clearly suggest an isolated IL-23p19 antibody, comprising a heavy chain variable region amino acid sequence having at least 95% identity to SEQ ID NO: 106.</p> <p>As to claims 10 and 13, the prior art does not teach or clearly suggest an isolated IL-23p19 antibody, comprising a light chain variable region amino acid sequence having at least 95% identity to SEQ ID NO: 116.</p> <p>Claims 1-4, 7, 8, 10, 11, 13 and 14 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.</p> |                                                                                                                                                                      |                              |     |  |



## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

**What parts of the international application may be amended ?**

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

**When ?** Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

**Where not to file the amendments ?**

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

**How ?** Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

**What documents must/may accompany the amendments ?**

**Letter (Section 205(b)):**

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
5 July 2007 (05.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/076524 A2**(51) International Patent Classification:  
C12P 21/06 (2006.01)(21) International Application Number:  
PCT/US2006/062674(22) International Filing Date:  
28 December 2006 (28.12.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/754,889 29 December 2005 (29.12.2005) US(71) Applicant (for all designated States except US): **CENTOCOR, INC.** [US/US]; 200 Great Valley Parkway, Malvern, PA 19355 (US).

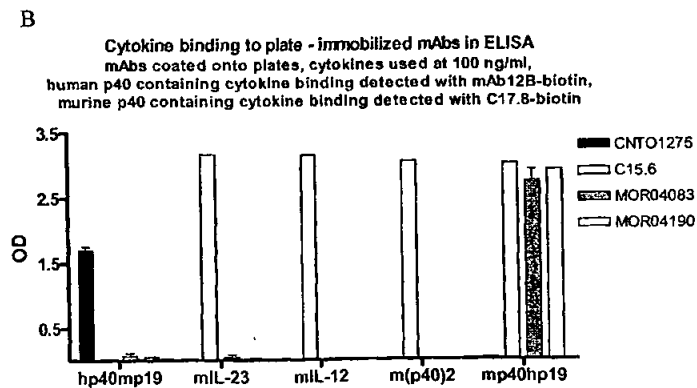
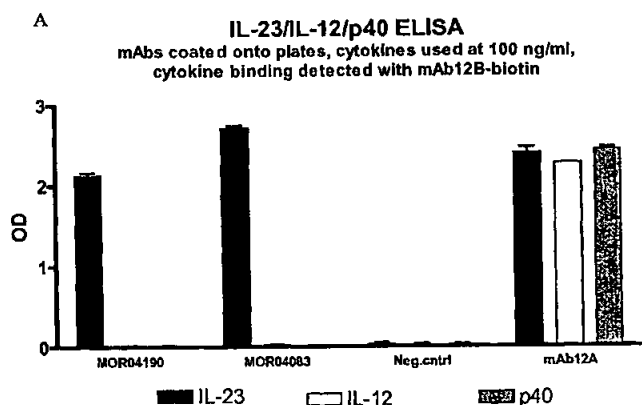
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BENSON, Jacqueline** [US/US]; 5 Oak Glen Drive, Malvern, PA 19355 (US). **CARTON, Jill** [US/US]; 110 Tudor Court, Malvern, PA 19355 (US). **CUNNINGHAM, Mark** [GB/US]; 716 Garden Drive, Kennett Square, PA 19348 (US). **ORLOVSKY,****Yevgeniya, I.** [US/US]; 2804 Century Lane, Chadds Ford, PA 19317 (US). **RAUCHENBERGER, Robert** [US/DE]; Esterbergstrasse 9, 82490 Farchant (DE). **SWEET, Raymond** [US/US]; 700 Oak Spring Road, Bryn Mawr, PA 19010 (US).(74) Agent: **DICHTER, Eric**; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: **HUMAN ANTI-IL-23 ANTIBODIES, COMPOSITIONS, METHODS AND USES**

(57) Abstract: A human anti-IL-23p19 antibody, including isolated nucleic acids that encode at least one anti-IL-23p19 antibody, vectors, host cells, and methods of making and using thereof have applications in diagnostic and/or therapeutic compositions, methods and devices.

WO 2007/076524 A2



ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BF, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

**Published:**

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 July 2007 (05.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2007/076524 A3

(51) International Patent Classification:  
A61K 39/395 (2006.01) G01N 33/567 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2006/062674

(22) International Filing Date:  
28 December 2006 (28.12.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/754,889 29 December 2005 (29.12.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): CENTO-COR, INC. [US/US]; 200 Great Valley Parkway, Malvern, PA 19355 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BENSON, Jacqueline [US/US]; 5 Oak Glen Drive, Malvern, PA 19355 (US). CARTON, Jill [US/US]; 110 Tudor Court, Malvern, PA 19355 (US). CUNNINGHAM, Mark [GB/US]; 716 Garden Drive, Kennett Square, PA 19348 (US). ORLOVSKY, Yevgeniya, I. [US/US]; 2804 Century Lane, Chadds Ford, PA 19317 (US). RAUCHENBERGER, Robert [US/DE]; Esterbergstrasse 9, 82490 Farchant (DE). SWEET, Raymond [US/US]; 700 Oak Spring Road, Bryn Mawr, PA 19010 (US).

(74) Agent: DICHTER, Eric; Johnson & Johnson, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(88) Date of publication of the international search report:  
27 March 2008

(54) Title: HUMAN ANTI-IL-23 ANTIBODIES, COMPOSITIONS, METHODS AND USES

(57) Abstract: A human anti-IL-23p19 antibody, including isolated nucleic acids that encode at least one anti-IL-23p19 antibody, vectors, host cells, and methods of making and using thereof have applications in diagnostic and/or therapeutic compositions, methods and devices.

WO 2007/076524 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 06/62674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC(8) - A61K 39/395; G01N 33/567 (2007.10)  
USPC - 424/145.1; 435/7.2

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
USPC- 424/145.1; 435/7.2Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
USPC- 530/387.2; 530/388.23; 536/23.53; 435/69.1; 435/320.1; 435/326; 435/325Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
GOOGLE SCHOLAR/PATENT; WEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB): antibody, human, interleukine, interleukin, IL-23p19, p19, IL-30, IL-  
B30, B30, phage display  
The PTO sequence databases: SEQ ID NOs: 46, 5, 20, 44, 106 and 116

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages      | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2005/0137385 A1 (BENSON et al) 23 Jun 2005 (23.06.2005), para [0015], [0138], [0080] | 1                     |
| A         | US 2004/0156849 A1 (GURNEY) 12 Aug 2004 (12.08.2004); para [0051]                       | 2                     |
| A         | US 2004/0185506 A1 (HEAVNER) 23 Sep 2004 (23.09.2004); Table 2- para [0099], pg 9       | 2                     |
| A         | US 2005/0049402 A1 (BABCOOK et al) 03 March 2005 (03.03.2005); SEQ ID NO: 304           | 10 and 13             |
| A         | US 2003/0124617 A1 (GRAM et al) 03 July 2003 (03.07.2003); SEQ ID NO: 2                 | 11 and 14             |
| A         | US 2002/0042386 A1 (ROSEN et al) 11 April 2002 (11.04.2002); SEQ ID NO: 278             | 4 and 8               |

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

## \* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2007 (26.10.2007)

Date of mailing of the international search report

01 FEB 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 06/62674

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

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 65  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claim 65 is unsearchable because it is an indefinite, omnibus claims and does not comply with Rule 6.2(a).
3. ☒ Claims Nos.: 5, 6, 9, 12, 15-19, 21-37, 40-46 and 52-64  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

-- see supplemental box --

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
Claims 1-4, 7, 8, 10, 11, 13 and 14 limited to SEQ ID NOs: 46, 5, 20, 44, 106 and 116
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 06/62674

Box No. III:

Invention 1: Claims 1-3 and 7 limited to SEQ ID NO 46  
Inventions 2-34: Claims 1-3 and 7 limited to SEQ ID NOs 47-79  
Inventions 35-81: Claims 1-2, 4 and 8 limited to SEQ ID NOs 1-45 and 146  
Inventions 82-115: Claims 11 and 14 limited to SEQ ID NOs 80-81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 and 147  
Inventions 116-137: Claims 10 and 13 limited to SEQ ID NOs 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 and 128-132  
Inventions 138-144: Claims 20, 39, 42 and 47-51 limited to SEQ ID NOs 133-135 and 139-141  
Inventions 145-151: Claims 20, 38, 41 and 47-51 limited to SEQ ID NOs 136-138 and 142-144

SEQ ID NO 145, which is the sequence that binds to the antibody, is generic to inventions 1-81.

SEQ ID NO 46 is the first claimed SEQ ID NO. Accordingly, it is deemed to be part of the first claimed invention.

The claimed sequence numbers of inventions 1-151 are not substantially structurally similar. The ID for CDRL1 does not require any other ID from CDRL2-3 or CDRH103. Accordingly, each SEQ ID NO is a distinct invention (with the exception of the binding SEQ ID NO 145).



## UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE  
United States Patent and Trademark Office  
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450  
www.uspto.gov

| APPL NO.   | FILING OR 371<br>(c) DATE | ART UNIT | FIL FEE REC'D | ATTY. DOCKET NO | DRAWINGS | TOT CLMS | IND CLMS |
|------------|---------------------------|----------|---------------|-----------------|----------|----------|----------|
| 60/754,889 | 12/29/2005                |          | 700           | CEN5117 US PSP  | 22       |          |          |

CONFIRMATION NO. 9172

27777  
PHILIP S. JOHNSON  
JOHNSON & JOHNSON  
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA  
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

## FILING RECEIPT

RECEIVED



\*OC000000018399591\*

MAR 31 2006

J&amp;J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 03/29/2006

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

## Applicant(s)

Jacqueline Benson, Malvern, PA;  
Jill Carton, Malvern, PA;  
Mark Cunningham, Kennett Square, PA;  
Yevgeniya I. Orlovsky, Chadds Ford, PA;  
Robert Rauchenberger, Farchant, GERMANY;  
Raymond Sweet, Bryn Mawr, PA;

## Power of Attorney:

Eric Dichter--41708

If Required, Foreign Filing License Granted: 03/27/2006

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/754,889**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: Not applicable

Early-Publication Request: Not applicable

307



**Title**

Human anti-IL-23 antibodies, compositions, methods and uses

**PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES**

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, <http://www.stopfakes.gov>. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

---

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER****Title 35, United States Code, Section 184****Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15****GRANTED**

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject

matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

**NOT GRANTED**

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

# PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

**PCT**

NOTIFICATION REGARDING CERTAIN  
CORRECTIONS MADE *EX OFFICIO*

(PCT Administrative Instructions, Sections 319 and 327)

To:  
ERIC DICHTER  
JOHNSON & JOHNSON  
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA  
NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY 08933

RECEIVED  
FEB 05 2007  
J&J PAT. DKT. SECTION

|                                                     |                                                           |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>CEN5117PCT | Date of mailing<br>(day-month-year) 31 Jan 2007           |
| International application No.<br>PCT/US2006/062674  | REPLY DUE<br>NONE<br>However, see paragraph 3 below       |
| Applicant<br>CENTOCOR, INC.                         | International filing date<br>(day-month-year) 28 Dec 2006 |

1. The applicant is hereby notified that this receiving Office has corrected formal defects in the international application *ex officio*, as shown on the attached copy of:

|                                                             |                         |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the request, sheet No.: | SHEET NO. 4, CHECK LIST |
| <input type="checkbox"/> the description, sheet No.:        |                         |
| <input type="checkbox"/> the claims, sheet No.:             |                         |
| <input type="checkbox"/> the drawings, sheet No.:           |                         |
| <input type="checkbox"/> other (specify):                   |                         |

2. If the applicant agrees with these corrections, no further action is required in this regard.

3. In case of disagreement with these corrections, the applicant should promptly inform this receiving Office accordingly.

|                                                                                                                                                                       |                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the receiving Office<br>Mail Stop PCT, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201 | Authorized officer<br>Valerie Jackson<br>Telephone No. 703-308-9290 EX 116 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|

Form PCT/RO/146 (April 2006)

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

|        |                                                                                                                                                                                                |                                                            |                             |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| VI-1   | Priority claim of earlier national application                                                                                                                                                 |                                                            |                             |
| VI-1-1 | Filing date                                                                                                                                                                                    | 29 December 2005 (29.12.2005)                              |                             |
| VI-1-2 | Number                                                                                                                                                                                         | 60/754,889                                                 |                             |
| VI-1-3 | Country                                                                                                                                                                                        | US                                                         |                             |
| VI-2   | Priority document request<br>The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s): | VI-1                                                       |                             |
| VII-1  | International Searching Authority                                                                                                                                                              | United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US) |                             |
| VIII   | Declarations                                                                                                                                                                                   | Number of declarations                                     |                             |
| VIII-1 | Declaration as to the identity of the inventor                                                                                                                                                 | -                                                          |                             |
| VIII-2 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent                                                                       | -                                                          |                             |
| VIII-3 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application                                                           | -                                                          |                             |
| VIII-4 | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                                                                                         | -                                                          |                             |
| VIII-5 | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty                                                                                                                 | -                                                          |                             |
| IX     | Check list                                                                                                                                                                                     | number of sheets                                           | electronic file(s) attached |
| IX-1   | Request (including declaration sheets)                                                                                                                                                         | 5                                                          | ✓                           |
| IX-2   | Description (excluding sequence listing part)                                                                                                                                                  | 144                                                        | -                           |
| IX-3   | Claims                                                                                                                                                                                         | 11                                                         | -                           |
| IX-4   | Abstract                                                                                                                                                                                       | 1                                                          | ✓                           |
| IX-5   | Drawings                                                                                                                                                                                       | 35 24                                                      | -                           |
| IX-7a  | Sub-total number of sheets                                                                                                                                                                     | 186                                                        |                             |
| IX-6a  | Sequence listing part of description                                                                                                                                                           | 41                                                         | -                           |
| IX-7   | TOTAL                                                                                                                                                                                          | 227 186                                                    |                             |

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DICHTER, Eric  
Johnson & Johnson  
One Johnson & Johnson Plaza  
New Brunswick, NJ 08933  
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)  
23 June 2008 (23.06.2008)Applicant's or agent's file reference  
CEN5117PCTInternational application No.  
PCT/US2006/062674

## IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)  
28 December 2006 (28.12.2006)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representativeName and Address  
CARTON, Jill  
110 Tudor Court  
Malvern, PA 19355  
United States of AmericaState of Nationality  
USState of Residence  
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residenceName and Address  
CARTON, Jill  
3787 Kratz Road  
Collegeville, PA 19426  
United States of AmericaState of Nationality  
USState of Residence  
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

N'Diaye Anta

Facsimile No. +41 22 338 71 30

e-mail pt09.pct@wipo.int  
Telephone No. +41 22 338 74 09

Form PCT/IB/306 (October 2005)

17DO6UACTH0

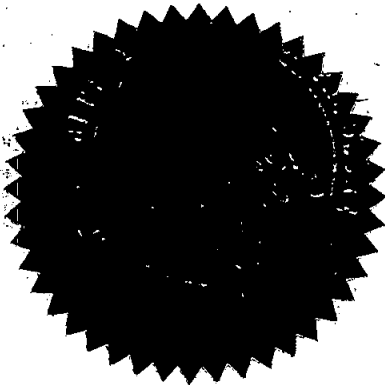
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

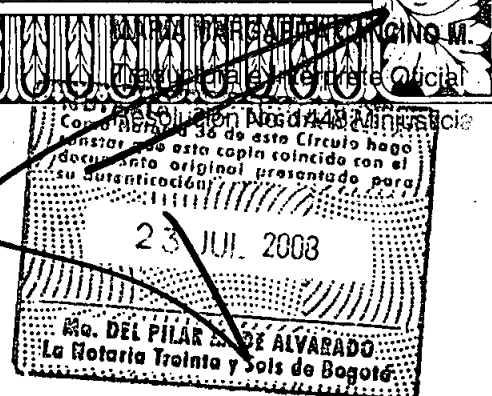
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
CHRISTINA A CLICKNER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
CHRISTINA A CLICKNER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF APRIL 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A170758
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*John E McCormac*



TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 5948 DE SELLOS ESCRITOS EN INGLÉS EN UN DOCUMENTO ESCRITO EN ESPAÑOL/INGLÉS, EL CUAL, PARA SU IDENTIFICACIÓN, SE SELLA, AL IGUAL QUE ESTA TRADUCCIÓN, CON EL SELLO DE MARÍA MARGARITA CANCINO M., TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL EN INGLÉS SEGÚN RESOLUCIÓN NO. 1448 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

HAY TEXTO DE PODER OTORGADO A DOS COLUMNAS EN TEXTO IDÉNTICO EN INGLÉS Y ESPAÑOL POR PARTE DE CENTOCOR, INC., DOMICILIADA EN 200 GREAT VALLEY PARKWAY, MALVERN, PENNSYLVANIA, 19355, A FAVOR DE JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO ESCOBAR-URIBE

HAY UNA FIRMA ILEGIBLE AL FINAL DEL DOCUMENTO

Correspondiente al señor Guy Kevin Townsend

Subsecretario

Firmado en New Brunswick, N.J. Estados Unidos

El 27 de marzo de 2003.

Hay sello seco de NOTARIO PUBLICO - New Jersey

Firmado: Christina A. Clickner

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi comisión expira en marzo 2, 2005

EN PÁGINA ADJUNTA HAY APOSTILLA

#### APOSTILLA

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

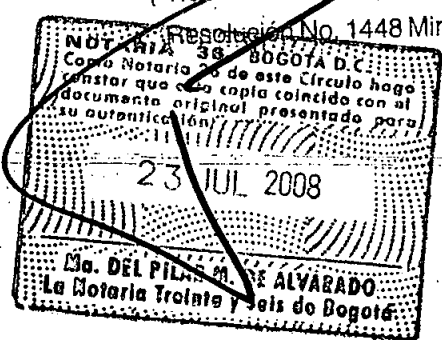
1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
3. ha sido firmado por: Christina A. Clickner
4. actuando en su capacidad de: Notario Público de New Jersey
5. lleva el sello de: Christina A. Clickner - Notario

#### CERTIFICADO

5. en Trenton
6. el 24 de abril de 2003
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. No. A179758
9. Sello: Tesorería New Jersey
10. Firma: Ilegible.

ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA HECHA EN BOGOTÁ EL 23 DE MAYO DE 2003

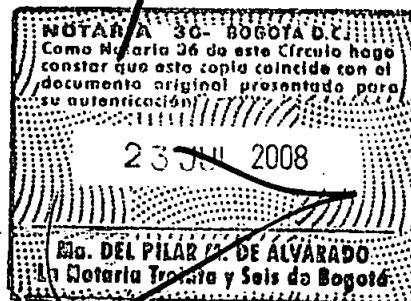
*Maria Margarita Cancino M.*  
MARIA MARGARITA CANCINO M.  
Traductora e Interprete Oficial



7417  
#AZ Conans

~~NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO~~

100 JUL 29 11 10





**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned **GUY KEVIN TOWNSEND**

acting on behalf of and representing **CENTOCOR, INC.**

, a company organised and existing under the laws of

**PENNSYLVANIA**  
domiciled at

**200 GREAT VALLEY PARKWAY  
MALVERN, PENNSYLVANIA 19355**

hereby appoints

**JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE**

domiciled at Bogota, Colombia

**CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306**

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **NEW BRUNSWICK, N.J., USA**

on **MARCH 27, 2003**

*AK*  
**GUY KEVIN TOWNSEND  
ASSISTANT SECRETARY**

**DOCUMENTO DE PODER**

El suscrito **GUY KEVIN TOWNSEND**

obrando en nombre y representación de **CENTOCOR, INC.**

, una compañía organizada y existente bajo las leyes de **PENNSYLVANIA**  
con domicilio en

**200 GREAT VALLEY PARKWAY  
MALVERN, PENNSYLVANIA 19355**

nombra a

**JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE**

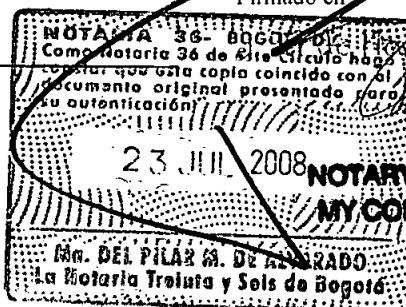
domiciliados en Bogotá, Colombia

**CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306**

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en **NEW BRUNSWICK, N.J., USA**



*Christina A. Clickner*  
**CHRISTINA A. CLICKNER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES MAR. 2, 2005**

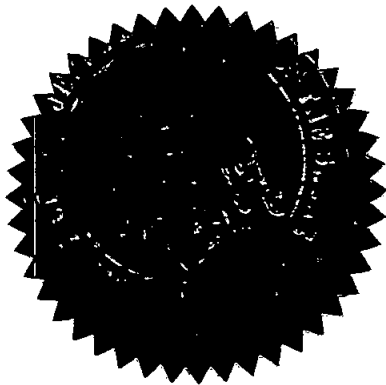
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

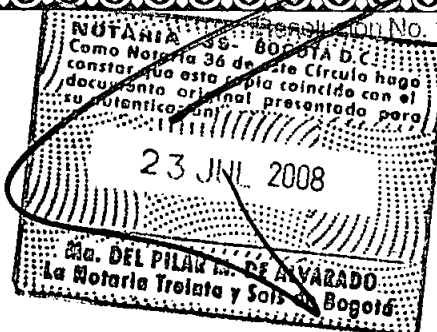
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
CHRISTINA A CLICKNER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
CHRISTINA A CLICKNER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF APRIL 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A170759
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*John E McCormac*



CEN 186/249 COLOMBIA

**CERTIFICATION BY PUBLIC NOTARY**

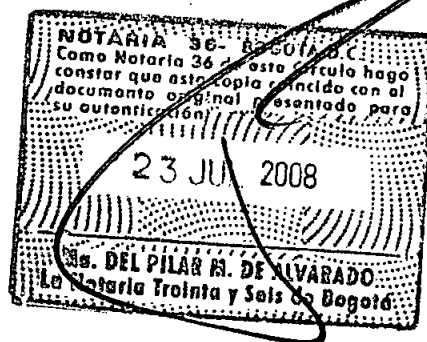
I, CHRISTINA A. CLICKNER, a Notary Public of the State of New Jersey whose commission expires on March 2, 2005 certify as follows:

1. CENTOCOR, INC. is a corporation of the State of Pennsylvania.
2. GUY KEVIN TOWNSEND is an Assistant Secretary of CENTOCOR, INC. and was authorized to execute the Power of Attorney dated March 27, 2003 in favor of JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE.

Executed this 27<sup>th</sup> day of March, 2003

  
CHRISTINA A. CLICKNER

CHRISTINA A. CLICKNER  
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES MAR. 2, 2005



TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 5949 de UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, EL CUAL, PARA SU IDENTIFICACIÓN, SE SELLA, AL IGUAL QUE ESTA TRADUCCIÓN, CON EL SELLO DE MARÍA MARGARITA CANCINO M., TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL EN INGLÉS SEGÚN RESOLUCIÓN NO. 1448 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

CEN 186/249 COLOMBIA

### CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO

Yo, CHRISTINA A. CLICKNER, Notario Público del Estado de New Jersey, con comisión que expira el 2 de marzo de 2005, certifico lo siguiente:

1. CENTOCOR INC. Es una compañía del Estado de Pennsylvania
2. GUY KEVIN TOWNSEND es el Subsecretario de CENTOCOR., INC. y está autorizado para ejecutar el poder fechado el 27 de marzo de 2003 a favor de JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO ESCOBAR-URIBE.

Ejecutado EL 27 de marzo de 2003-05-25

Firmado por  
CHRISTINA A. CLICKNER

Hay sello seco de NOTARIO PUBLICO – New Jersey  
Firmado: Christina A. Clickner  
Notario Público, Estado de New Jersey  
Mi comisión expira en marzo 2, 2005

### EN PÁGINA ADJUNTA HAY APOSTILLA APOSTILLA

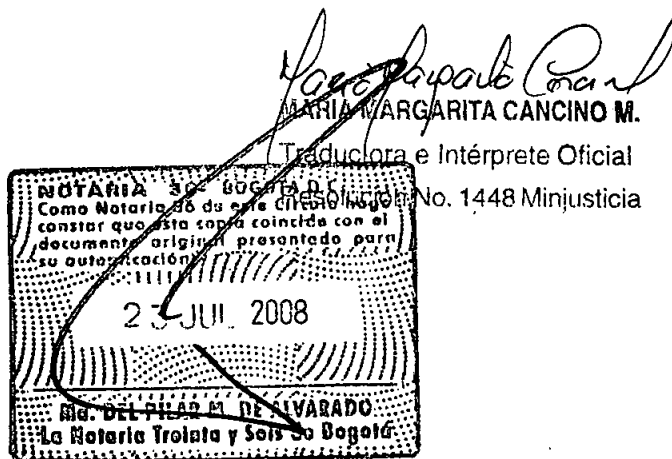
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por: Christina A. Clickner
3. actuando en su capacidad de: Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello de : Christina A. Clickner - Notario

### CERTIFICADO

5. en Trenton
6. el 24 de abril de 2003
- 7- por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. No. A179759
9. Sello: Tesorería New Jersey
10. Firma: Ilegible.

ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA HECHA EN BOGOTÁ EL 23 DE MAYO DE 2003



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2001 MAY 28 A 11.10  
FOTOCOPIACIONES

EXPOSICION  
DE LA  
7417418  
H. H. H. H. H.  
EXPOSICION DE LA  
EXPOSICION DE LA  
EXPOSICION DE LA

NOTARIA 36- BOGOTA D.C.  
Como Notario 36 de este Circulo hago  
constar que esta copia coincide con el  
documento original presentado para  
su autenticacion  
23 JUL 2008  
Ma. DEL PILAR M. DE ALVARADO  
La Notaria Treinta y Seis de Bogotá

319

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-077854- -00000-0000

Fecha: 2008-07-28 15:05:51 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 318

**INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**SUPERINTENDENCIA**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Nacera  
Firma Responsable

Fecha 28-07-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

320

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
ESCOBAR URIBE JIMENA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
CENTOCOR INC

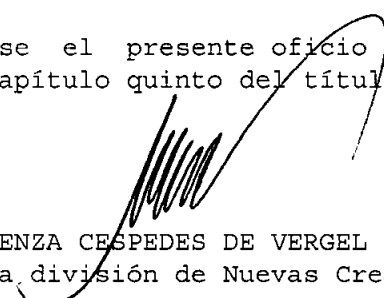
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 77854           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/062674 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 29/07/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 11307             |

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 05 SET. 2008  
jfernand