

LLOREDA·CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, D.C. Tel: +57 (1) 3264270 - 6069700 Fax +57 (1) 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-082234- -00012-0000

Fecha: 2016-04-28 16:10:16
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 35

A-S

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 444

Re: PI.-ABBVIE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-17".-Clase A61K 39/395.-Expediente número
14-082.234.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 22 de Diciembre de 2015 y a mi memorial de plazo de 15 de Marzo de 2016.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al **Oficio No. 15162** en relación con presentación de solicitudes fraccionarias, excepción a la patentabilidad, reivindicaciones relativas a un uso, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la unidad de invención y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los que se superan completamente dichas objeciones.

3. REIVINDICACIONES.

3.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

Primeramente, me permito señalar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, el cual reemplaza al originalmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio arriba mencionado.

En relación con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que este no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define de forma más precisa determinadas proteínas de unión a IL-17, que son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1, 2, 6:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en las páginas 280 a 286 de la descripción de la presente solicitud.
- **Nueva reivindicación 3:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en la Tabla 24 de la descripción de la presente solicitud.
- **Nueva reivindicación 4:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en la Tabla 25 de la descripción de la presente solicitud.
- **Nueva reivindicación 15 a 17, 20:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en las páginas 307 a 309 de la descripción de la presente solicitud.
- **Nueva reivindicación 21:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en las páginas 135 (renglones 29-37) y 136 (renglones 1-10) de la descripción de la presente solicitud.
- **Nueva reivindicación 30:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en la página 29 (renglones 27-28) de la descripción de la presente solicitud.
- **Nueva reivindicación 36:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual encuentra sustento en la página 68 (renglones 4-6) de la descripción de la presente solicitud.
- **Nuevas reivindicaciones 5, 7 a 14, 18, 19, 22 a 29, 31 a 35, 37 a 45:** corresponden a nuevas reivindicaciones, las cuales encuentra sustento en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, y a lo largo de la descripción de la presente solicitud.
- **Nuevas reivindicaciones 46, 47 y 48 a 58:** corresponden a las reivindicaciones 34, 35 y 37 a 47 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado respectivamente. La modificación de la reivindicación 47 originalmente presentada para mejorar la caracterización del método en ella mencionado encuentra sustento en la página 87 (renglones 25-30) de la descripción de la presente solicitud.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones **1 a 33, 36 y 48 a 64** del capítulo reivindicatorio originalmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 58 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a determinadas proteínas de unión a IL-17, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

En conexión con lo anterior, frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por el Señor Examinador en el Oficio arriba mencionado, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- ✓ *«La reivindicación 1 no presenta sustento en el capítulo descriptivo para todas las CDR con sus respectivas selección de aminoácidos definidos a partir de los segmentos a - c, debido a que esta se encuentra definida por una formula general tipo ABC donde las definiciones de X1 a X5, X1 a X17, X1 a X13, X1 a X7, X1 a X11, dan lugar a una gran variedad de CDRs, de los cuales solo unos cuantos fueron obtenidos y probadas por la solicitante. Adicionalmente se define la proteína de unión en términos de alternativas frente a su estructura, al indicar que X1, es N, A, D o S; X2 es Y, F o L así con las distintas opciones que son seleccionados de un grupo compuestos, los cuales corresponden a aminoácidos especiales susceptibles de ser utilizados, como se muestra en las tablas 21, 23, 24 y 27, lo cual da lugar a una gran variedad de proteínas de unión, impidiendo la comparación con el estado de la técnica».*

A este respecto, me permito expresar que la nueva reivindicación 1 abarca un anticuerpo y fragmentos del mismo que se une a IL-17. El anticuerpo reclamado tiene seis CDRs con al menos una sustitución de aminoácido como se expone en dicha reivindicación. Las sustituciones y modificaciones en los anticuerpos de afinidad madurada se enumeran en la nueva reivindicación 1 y se muestran claramente en la Tabla 26 de la descripción de la presente solicitud.

A pesar de que el Señor Examinador considera un género que contiene miles de combinaciones ser grande, una persona normalmente versada en la materia reconocería fácilmente que las proteínas de unión a IL-17 reclamadas implican una amplitud representativa de las proteínas de unión capaces de unirse a IL-17. Por ejemplo, han sido ejemplificados 114 dominios VH de afinidad madurada y 67 dominios VL de afinidad madurada como se exponen en las Tablas 24 y 25 de la descripción de la presente solicitud, respectivamente. Por tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción en cuestión sea retirada.

- ✓ «Las reivindicaciones 1, 21-29, 33, 47, 49-52, 57 no son claras porque mencionan "un dominio de unión al antígeno capaz de unirse a IL-17 humana", "donde dicha proteína de unión es capaz de neutralizar IL-17", "donde dicha IL-17 es seleccionada del grupo que consiste de pro-IL-17 humana, IL-17 humana madura e IL-17 humana truncada", "donde dicha proteína de unión neutralizante disminuye la habilidad de IL-17 para unirse a su receptor", "donde dicha proteína de unión neutralizante es capaz de reducir una o más de las actividades biológicas de IL-17", "donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una constante de disociación (KD)...", "donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad on...", "donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad off...", "conjugada a un marcador detectable", "un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico...", "bajo condiciones suficientes para producir una proteína de unión que se une a IL-17 humana", "donde dicho cristal es un cristal de liberación controlada", "donde dicha proteína de unión retiene la actividad biológica", definiendo el objeto de las reivindicaciones en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de su mecanismo de acción, al afirmar que dicha proteína de unión cuenta con actividad neutralizadora de IL-17. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado».

En relación con lo anterior, me permito mencionar lo siguiente:

- Las reivindicaciones 1, 21 a 29, 33, 49 a 52 y 57 originalmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial.
- La nueva reivindicación 1 menciona seis CDRs del anticuerpo y que el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo se une a la IL-17, lo cual permite identificar claramente el propósito del anticuerpo o proteína de unión a antígeno reivindicada. Lo anterior se encuentra enteramente soportado por el capítulo descriptivo de la presente solicitud, por ejemplo, en las páginas 280 a 282.
- La reivindicación 47 originalmente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 58) fue modificada para indicar que el método comprende cultivar la célula hospedera de las reivindicaciones 48 a 57 en un medio de cultivo, en donde la célula hospedera, que comprende el vector que comprende el ácido nucleico aislado que codifica para la proteína de unión, expresa el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo; y recuperar el anticuerpo o porción de unión a antígeno del medio.

La descripción de la solicitud en estudio describe en detalle que una célula hospedera es una célula en la que se ha introducido ADN exógeno. La célula hospedera comprende dos o más (por ejemplo, múltiples) ácidos nucleicos que codifican anticuerpos (véase la página 57, renglones 10-14). Un persona normalmente versada en la materia leyendo la memoria

descriptiva sabría que los vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos se introducen en células hospederas, los anticuerpos se producen cultivando las células hospederas durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospederas o, más preferiblemente, la secreción del anticuerpo al medio de cultivo en el que se cultivan las células hospederas. Los anticuerpos son entonces recuperados del medio de cultivo utilizando métodos de purificación de proteínas convencionales (véanse las páginas 86, renglones 26-37 y 87, renglones 1-2). Por tanto, es evidente que la materia objeto de la reivindicación 47 originalmente presentada (que pasa a ser la nueva reivindicación 53) se encuentra debidamente soportada, y sería fácilmente entendible por una persona normalmente versada en la materia.

- ✓ «Las reivindicaciones 1-3, 25-29, 32, 34, 37, 47, 49, 53-54, 57 no son claras porque los términos "al menos", "aproximadamente", "una cualquiera", "una o más", son imprecisos, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica».

En cuanto a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 1 a 3, 25 a 29, 32, 49, 53, 54 y 57 originalmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial. Asimismo, fue mencionado que las reivindicaciones 34 y 47 originalmente presentadas corresponden a las nuevas reivindicaciones 46 y 58.

En conexión con lo anterior, me permito comentar que el término "una cualquiera" no es impreciso por cuanto hace referencia a la dependencia de las reivindicaciones. Además, como se describió anteriormente, en la presente solicitud se produjo una familia de proteínas de unión que fueron maduradas en su afinidad para producir proteínas que tienen una sustitución o más de una sustitución en los CDRs, en comparación con el anticuerpo parental B6. Las nuevas reivindicaciones 1 y 5 mencionan una secuencia de consenso (véase también la Tabla 26 de la descripción), basada en la familia de proteínas de unión. Estas reivindicaciones especifican que la proteína de unión incluye al menos una sustitución de aminoácido en las CDRs.

Por su parte, las nuevas reivindicaciones 46 y 58 se refieren a un ácido nucleico aislado que codifica estos anticuerpos de afinidad madurada sustituidos y métodos para generar las proteínas de unión mediante el cultivo de una célula hospedera que tiene un vector con los ácidos nucleicos aislados, usando múltiples reivindicaciones dependientes para abarcar realizaciones preferidas de la presente invención.

Por todo lo anterior, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ «Las reivindicaciones 1-2, 5, 7, 9-10, 19-20 no son claras porque hacen referencia a las "Tabla 21, Tabla 23, Tabla 24, Tabla 25 o Tabla 27"».

Con relación a lo anterior, me permito señalar que las referencias a dichas tablas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, superando por tanto dicha objeción.

- ✓ *«La reivindicación 11 no es concisa ni presenta sustento puesto que menciona "un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante IgM humana, un dominio constante IgG1 humana, un dominio constante IgG2 humana.." lo cual abarca una cantidad de posibilidades aun no exploradas por la solicitante».*

Respecto a la anterior afirmación, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 11 originalmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial.

No obstante, la nueva reivindicación 22 hace referencia a que la proteína de unión comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en: un dominio constante de IgM humana; un dominio constante de IgG1 humana; un dominio constante de IgG2 humana; un dominio constante de IgG3 humana; un dominio constante de IgG4 humana; un dominio constante de IgE humana y un dominio constante de IgA humana.

En este sentido, me permito destacar que la memoria descriptiva de la presente solicitud describe que, en ciertas realizaciones, la proteína de unión comprende una región constante de cadena pesada tal como una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD (véanse las páginas 17, renglones 8-14 y 141, renglones 34-36). Estos formatos de inmunoglobulinas se conocen en el estado del arte, como por ejemplo en: Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. Nueva York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5), citado en la página 50 (renglones 15-16) y las estructuras de ejemplo se muestran en la Tabla 2 de la descripción. Así, debido a que una persona normalmente versada en la materia, leyendo la memoria descriptiva, entendería la nueva reivindicación 22, me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«La reivindicación 17 no es concisa ni presenta sustento puesto que menciona "donde dicha proteína de unión es seleccionada del grupo que consiste de: una molécula de inmunoglobulina; un scFv; un anticuerpo monoclonal; un anticuerpo humano; un anticuerpo quimérico; un anticuerpo humanizado; un anticuerpo de dominio sencillo; un fragmento Fab; ..." lo cual abarca una cantidad de posibilidades aun no exploradas por la solicitante».*

Respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 17 originalmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial.

Sin embargo, la nueva reivindicación 28 se refiere a una serie de formatos de proteínas de unión diferentes que tienen relación con los arriba citados. Dichos formatos de proteínas son descritos dentro del capítulo descriptivo de la presente solicitud (véanse las páginas 49, renglones 23-37, 50, renglones 1-21, 62, renglones 10-37, y 77 a 105). La descripción describe una molécula de inmunoglobulina (véase la página 44, renglones 15-21), un scFv (véanse las páginas 49, renglones 34-37 y 50, renglones 1-3), un anticuerpo monoclonal (véase la página 52, renglones 17-22), un anticuerpo humano (véase la página 52, renglones 30-32), un anticuerpo humanizado (véase la página 62, renglones 10-14), un anticuerpo de dominio sencillo (véase la página 105, renglones 6-15), un fragmento Fab (véanse las páginas 49, renglones 25-27, 84, renglones 35-37 y 85, renglones 5-8), un fragmento Fab' (véanse las páginas 49, renglones 25-27, 84, renglones 35-37 y 85, renglones 5-8), un F(ab')₂ (véanse las páginas 49, renglones 25-27, 84, renglones 35-37 y 85, renglones 5-8), un Fv (véase la página 85, renglones 4-8) y un Fv enlazado a disulfuro (véanse las páginas 48, renglones 20-26 y 49, renglones 26-28). De esta manera, persona normalmente versada en la materia, leyendo la memoria descriptiva, entendería el objeto de la nueva reivindicación 28; por tanto, me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«Las reivindicaciones 32 y 33 no son concisas ni presentan sustento puesto que mencionan "donde dicha proteína de unión está conjugada a un agente terapéutico o citotóxico" lo cual abarca una cantidad de posibilidades aun no exploradas por la solicitante y hace referencia a la actividad de dichos componentes».*

Con respecto a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 32 y 33 originalmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial.

No obstante, y en vista de que las nuevas reivindicaciones 39 y 40 hacen referencia a que la proteína de unión está unida químicamente a un agente terapéutico o citotóxico, me permito resaltar que la descripción de la presente solicitud describe de manera clara este tipo de conjugado de proteína de unión, por ejemplo, en la página 68, renglones 4-9; por tanto, me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«La reivindicación 47 no es clara puesto que hace referencia a "un método para producir una proteína de unión que se une a IL-17 humana, que comprende cultivar.." sin mencionar las características esenciales del método».*

Frente a lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 47 originalmente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 58) fue modificada para referirse al método de producción de la proteína de unión que comprende cultivar la célula hospedera en un medio de cultivo, en donde la célula hospedera, que comprende el vector que comprende el ácido nucleico aislado que codifica para la proteína de unión, expresa el

anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo; y recuperar el anticuerpo o porción de unión a antígeno del medio.

En relación con lo anterior, respetuosamente me permito comentar que estos pasos son entendibles por una persona con experiencia ordinaria en el campo de la biología leyendo la descripción de la presente solicitud. Dicha persona sabría cómo son preparados los vectores de expresión que llevan los genes codificantes con base en la divulgación de la descripción y el conocimiento en el estado de la técnica en el momento de la presentación (véase la página 86, renglones 10-24).

Así pues, me permito reiterar que dentro del capítulo descriptivo se dan a conocer vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos que son introducidos en células hospederas de mamífero. Además, se enseña que los anticuerpos se producen cultivando las células hospederas durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospederas y la secreción del anticuerpo al medio de cultivo en el que se cultivan las células hospederas. Los anticuerpos secretados son recuperados del medio de cultivo utilizando métodos de purificación de proteínas convencionales (véanse la página 86, renglones 32-37 y 87, renglones 1-2). Por lo tanto, y en vista que la reivindicación en cuestión es suficientemente clara para una persona normalmente versada en la materia, me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«Las reivindicaciones 53-55 y 57 no son concisas ni presentan sustento puesto que mencionan "composición comprende: a) Una formulación, en donde dicha formulación comprende una proteína de unión cristalizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49-52, y un ingrediente; y b) al menos un vehículo polimérico" lo cual abarca una cantidad de posibilidades aun no exploradas por la solicitante».*

Acerca de la anterior observación, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 53 a 55 y 57 originalmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial.

Sin embargo, la nueva reivindicación 41 apunta a una composición para la liberación de un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo cristalizado que se une a IL-17, comprendiendo la composición: (a) una formulación, en donde la formulación comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo cristalizado y opcionalmente un ingrediente adicional que comprende un agente seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipoli-etilenglicol, y polietilenglicol; y (b) al menos un vehículo polimérico.

Po lo tanto, me permito destacar que el capítulo descriptivo de la presente solicitud describe proteínas de unión cristalizadas (véanse las páginas 68, renglones 20-37 y 143, renglones 16-26) y composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de unión (véase la página 34, renglones 8-25). De esta manera, y en vista de que la descripción soporta el objeto de la nueva reivindicación 41, me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«La reivindicación 50 no es clara porque al mencionar una proteína de unión en forma de cristal de liberación controlada libre de vehículo, se incurre una contradicción, dado que la configuración de un sistema de liberación controlada que involucra un principio activo necesariamente debe contener uno o más excipientes, los cuales se convierten en el vehículo que le confieren al principio activa la propiedad de liberarse de manera controlada. Adicionalmente, en el capítulo descriptivo no se menciona que tipo de cristales (hidratos, solvatos, sales) ni las estructuras cristalinas que se obtienen a partir de las proteínas de unión».*

Respecto a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 50 originalmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial.

A pesar de lo anterior, me permito traer a colación de nuevo que la nueva reivindicación 41 se refiere a una composición para la liberación de un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo cristalizado que se une a IL-17, cuya materia objeto se encuentra apropiadamente soportada en la memoria descriptiva de la presente solicitud, por ejemplo, en las páginas 68 (renglones 20-37) y 143 (renglones 16-26).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito hacer énfasis en que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es completamente claro y conciso al reclamar las proteínas de unión a IL-17 objeto de la solicitud en estudio, y se encuentra debidamente soportado por la memoria descriptiva de la misma, cumpliendo por lo tanto con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486/2000.

4. **PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES FRACCIONARIAS.**

Ahora bien, respecto a la observación del Señor Examinador en cuanto a que «(...) la solicitud divisional no está bien presentada porque reivindica una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL - 17 humana, el cual corresponde a materia que ya estaba reivindicada en la solicitud parental (...)», me permito indicar lo siguiente:

- (i). Las reivindicaciones 134 a 201 originalmente presentadas de la solicitud parental No. 11-108.934 abarcan la materia objeto que ha sido concedida de la misma.
- (ii). Las reivindicaciones concedidas de dicha solicitud parental se refieren a una proteína de unión de inmunoglobulina de dominio variable dual (DVD-Ig) que se une a TNF- α e IL-17.
- (iii). Las reivindicaciones de la solicitud divisional No. 14-082.234 en estudio corresponden a la materia de las reivindicaciones 70 a 133 originalmente presentadas de la solicitud parental No. 11-108.934, las cuales fueron identificadas en la Opinión Escrita de la solicitud internacional equivalente como una invención separada de las reivindicaciones 134 a 201 que corresponden a dicha solicitud parental.

Por lo anterior, y teniendo en cuenta las modificaciones al capítulo reivindicatorio expuestas en el numeral 3.1 del presente memorial, amablemente me permito manifestar que las reivindicaciones concedidas de la solicitud parental son distintas de las proteínas de unión a IL-17 de las reivindicaciones de la solicitud en estudio.

5. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD Y REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO.

Por otra parte, en relación con los señalamientos del Señor Examinador en cuanto a que el objeto de las reivindicaciones 56 y 60 a 63 originalmente presentadas no es patentable de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión Andina 486/2000; y que el uso de las reivindicaciones 58 y 59 originalmente presentadas no es patentable de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión Andina 486/2000, me permito resaltar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial, tal y como se expuso en el numeral 3.1 de este documento.

Por lo anterior, amablemente me permito solicitar que las objeciones a este respecto sean retiradas.

6. UNIDAD DE INVENCION.

Por otro lado, en relación con las observaciones acerca de la unidad de invención de la presente solicitud expuestas por el Señor Examinador en el Oficio arriba mencionado, me permito hacer énfasis en que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial está dirigido a proteger materia que exhibe un único concepto inventivo.

Teniendo en cuenta las modificaciones a la reivindicación 1 originalmente presentada, me permito señalar que la presente solicitud ahora cumple con el requerimiento de unidad de invención ya que la nueva reivindicación 1 abarca un anticuerpo y fragmentos de los mismos que se unen IL-17. El anticuerpo tiene seis CDRs con al menos una sustitución de aminoácido como se menciona en la reivindicación. Los anticuerpos abarcados por la nueva reivindicación 1 son de afinidad madurada y se ejemplifican en la descripción de la presente solicitud (véase las Tablas 24 y 25 de esta).

Específicamente, el género de anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, tienen seis CDRs que fueron madurados de afinidad en base a las CDRs del anticuerpo humano parental IL17-TN-K7-B6 (es decir, los residuos 31-35, 50-66, y 99- 115 de la SEQ ID NO: 46 y los residuos 24-34, 50-56 y 89-97 de la SEQ ID NO: 47), que está comprendido en el **Grupo Inventivo IV** planteado por el Señor Examinador. La maduración de la afinidad produjo una modificación de al menos un residuo de aminoácido en la estructura de la CDR (véase la página 55, renglones 32-37 de la descripción) de acuerdo con el rango de variabilidad descrito en el Ejemplo 2 (que comienza en la página 271 de la descripción). Las sustituciones y modificaciones en los anticuerpos de afinidad madurada se enumeran en la nueva reivindicación 1 y se muestran claramente en la Tabla 26 de la memoria descriptiva de la presente solicitud. Los datos muestran que las sustituciones mejoran la afinidad de los anticuerpos por la proteína IL-17 objetivo (véase las Tablas 29 a 31 de la descripción).

En este sentido, me permito destacar que es evidente que los anticuerpos B6 de afinidad madurada de la nueva reivindicación 1 (y las reivindicaciones que dependen de esta) están debidamente soportados por el capítulo descriptivo de la presente solicitud y cuentan con unidad de invención.

Asimismo, me permito reiterar que una persona normalmente versada en la materia reconocería que la nueva reivindicación 1 comprende una amplitud representativa de proteínas de unión capaces de unirse a IL-17. Por ejemplo, han sido ejemplificados 114 dominios VH de afinidad madurada y 67 dominios VL de afinidad madurada mencionados en las Tablas 24 y 25 de la descripción de la presente solicitud, respectivamente, cada uno de los cuales ha sido validado en cuanto a su afinidad de unión por la proteína IL-17 en un ensayo de unión funcional (véase las Tablas 28 a 43).

De esta manera, me permito reiterar que a la luz del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial, los anticuerpos reclamados comparten una estructura común, y por lo tanto, constituyen un único concepto inventivo debidamente soportado por la descripción. En este sentido, me permito manifestar que la presente solicitud cumple con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión Andina 486/2000.

7. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador establece que la materia reclamada en la reivindicación 1 originalmente presentada carece de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US2007/0071675 (D1)** y **US2008/0269467 (D2)**, siendo el documento D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la proteína de unión definida en dicha reivindicación, puesto que da a conocer «(...) una proteína de unión para diversas dianas terapéuticas, entre las cuales se menciona IL-17 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes que se caracterizan por la estructura $VD1 - (X1)_n - VD2 - C - (X2)_n$ (...), además hace referencia al procedimientos de obtención de dichas proteínas de unión con inclusión de ciertos vectores y las células hospederas procariotas como *E. Coli* o células eucariotas protista, fúngicas como *Sacharomyces cereviciae* y mamíferas tales como CHO y COS y línea celular de insectos Sf9 (...)

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que: «La diferencia entre las proteínas de unión de la solicitud con respecto a las proteínas descritas en el documento D1, radica en las secuencias de los CDRs de la región variable de cadena pesada y liviana»; diferencia que logra el efecto de «(...) generar una respuesta de neutralización de la IL-17».

Por otro lado, el Señor Examinador explica que: «Sin embargo, el documento D2 ya sugería el desarrollo de anticuerpos anti IL - 17 que contienen una región variable de la cadena pesada que se selecciona de las SEQ ID N° 56 - 121 las cuales demuestran identidad entre el 55% y 75% con respecto a las secuencias descritas en la solicitud, donde las secuencias del documento D2 pueden ser modificados con el objetivo de incrementar la actividad de dichos anticuerpos (...), además menciona la posibilidad de obtener composiciones farmacéuticas para liberación controlada del principio activo, así como sugiere combinaciones con muchos agentes terapéuticos (...) y la conjugación con diversos biomarcadores (...)».

En consecuencia, el Señor Examinador concluye que: «(...) la persona del oficio normalmente versada en la materia, modificaría las secuencias definidas en el documento D1 para las cadenas VD1 y VD2 (...), incluyendo las secuencias descritas para el dominio de la cadena pesada y las respectivas variantes de acuerdo a lo sugerido por el documento D2, teniendo en cuenta que se puede modificar a partir de muchas posibilidades secuenciales para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia».

Asimismo, el Señor Examinador afirma que: « Las reivindicaciones dependientes 2-55 y 57 no mencionan alguna característica adicional que haga inventiva la proteína de unión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo».

Ahora bien, frente al análisis anterior realizado por el Señor Examinador, en primer lugar me permito manifestar que las reivindicaciones de la presente solicitud se dirigen en parte a proteínas de unión de DVD-Ig capaces de unirse a IL-17. La maduración de la afinidad fue realizada sobre el anticuerpo humano IL-17-TN-K7-B6. Este proceso produjo bibliotecas de variantes de cadena ligera y pesada (véanse las páginas 270 a 280 de la descripción). Las bibliotecas de variantes fueron recombinadas y convertidas en un subgénero de anticuerpos de IgG anti-IL-17 que luego fueron incorporados en un género seleccionado de proteínas de unión de DVD-Ig capaces de unirse a IL-17. (véanse las páginas 294 a 339 de la descripción). La proteínas de unión anti-IL-17 B6 de afinidad madurada reclamadas comparten características de unión y neutralización funcionales inventivas (véanse las Tablas 24 a 26 y 30 de la descripción).

En este sentido, me permito destacar que el documento D1 describe métodos de fabricación de proteínas de unión de DVD-Ig (por ejemplo, IL-12/IL-18 y CD20/CD3), el cual **no** contiene las secuencias, los valores de unión o los valores de neutralización de las proteínas de unión reclamadas. Además, en ninguna parte del documento D1 se muestran datos de neutralización picomolar para las proteínas de unión de DVD-Ig a IL-17, ni mucho menos datos para una proteína de unión que comprende una región de unión a IL-17 de B6 de afinidad madurada humana como la que se encuentra en las reivindicaciones de la presente solicitud.

Asimismo, me permito señalar que el documento D2 se refiere a anticuerpos IL-17 humanizados (por ejemplo, el mAb 126) que se derivan de Fabs murinos enumerados en la Tabla 1 de dicho documento (véase el Ejemplo de Trabajo 2, los párrafos [0073], [0141] y [0164]; las SEQ ID NOs: 56 a 121 y 178 a 243 del documento D2). Así pues, en ninguna parte del documento D2 se menciona una proteína de unión de DVD-Ig, ni mucho menos una proteína de unión de DVD-Ig que se une a IL-17, como lo requieren las reivindicaciones de la solicitud en estudio. De hecho, el Señor Examinador reconoce que las secuencias de los documentos D1 y D2 son distintas de las que componen las proteínas de unión reclamadas. El Señor Examinador afirma, además, que las diferencias entre las secuencias de aminoácidos de las reivindicaciones de la presente solicitud y las secuencias de aminoácidos de los documentos D1 y D2 son de aproximadamente 25 a 45%.

De la misma manera, me permito indicar que el documento D2 utiliza variantes de Fabs murinas/humanizadas que son de una familia de unión a IL-17 totalmente diferente a la de las reivindicaciones de la solicitud en estudio. El documento D2 no enseña completamente las características de unión funcionales de las variantes de afinidad madurada B6 humanas reivindicadas.

Es así como me permito resaltar que las proteínas de unión de la presente solicitud poseen una característica técnica esencial adicional sobre el estado del arte. Específicamente, los datos muestran que estas proteínas de unión a IL-17 de afinidad madurada son funcionalmente eficaces para la neutralización de la proteína IL-17 humana (véanse las Tablas 28 y 29 de la descripción), en una medida que no se enseña o sugiere en las referencias citadas. Fue observado que las proteínas de unión a IL-17 tienen afinidades de unión de 58-220 picomolares (ensayo BIAcore) y potencias de neutralización de 18-134 picomolares (ensayo de secreción de IL-6) para la proteína IL-17 humana (véanse las Tablas 28 y 30 de la descripción, respectivamente). Las proteínas de unión de DVD-Ig que contienen las regiones de unión a IL-17 de B6 tenían afinidades de neutralización de 190-120 picomolares (véase la Tabla 38 de la descripción). Por lo tanto, las proteínas de unión reclamadas tienen valores de afinidad de unión y de neutralización picomolares.

Así pues, con respecto al documento D2, me permito comentar que la afinidad de unión está en el intervalo picomolar y la neutralización para el anticuerpo humanizado pegilado está en el intervalo nanomolar. Por ejemplo, el anticuerpo mAb 126 tiene un valor de neutralización IC_{50} de 0.56 nanomolar (es decir, 560 picomolar) (véase el párrafo [0162] del documento D2). Este valor de neutralización contrasta con los datos de la presente solicitud, los cuales muestran la unión y neutralización en el intervalo picomolar bajo para las variantes de afinidad madurada B6 totalmente humanas (véase la Tabla 30 de la descripción). Por tanto, es claro que las proteínas de unión a IL-17 de afinidad madurada humanas reivindicadas por la presente solicitud demuestran neutralización mejorada en comparación con el mAb 126 en el documento D2, y con el documento D1, el cual no contiene datos de unión y neutralización de IL-17 en el intervalo picomolar.

Por consiguiente, me permito explicar que no existe información alguna en el documento D1 que habría enseñado a una persona normalmente versada en la materia sobre cómo producir las regiones de unión a IL-17 de B6 divulgadas por la presente solicitud, ni mucho menos mejorar la potencia de neutralización del documento D2, para obtener las potencias de neutralización picomolares de las proteínas de unión reivindicadas.

En consecuencia, atentamente me permito señalar que la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es notoriamente inventiva sobre las enseñanzas de los documentos del arte previo citados por el Señor Examinador, y de ninguna manera resultaría obvio para la persona normalmente versada en la materia el diseño de unas proteínas de unión a IL-17 como las definidas en la solicitud en estudio a partir de lo divulgado por dichos documentos. Por lo tanto, me permito resaltar que la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

8. CONCESIÓN DE LA PRESENTE SOLICITUD EN OTRAS OFICINAS DE PATENTES.

Finalmente, aparte de lo mencionado hasta el momento en el presente memorial, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido considerada como materia patentable por parte de los Examinadores de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos (USPTO), y como consecuencia de ello ha sido concedida la patente a la solicitud estadounidense equivalente (Número de Solicitud US 12/718,841 y Número de Patente US 8,835,610).

Para una pronta referencia, anexo al presente memorial me permito presentar copia de la carátula y del capítulo reivindicatorio de dicha patente estadounidense y la decisión de la USPTO de concederla (Notice of Allowance).

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como una invención susceptible de patentabilidad, que es novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la USPTO, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

9. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir las proteínas de unión a IL-17 objeto de la presente invención, las cuales se encuentran plenamente soportados en el capítulo descriptivo de la actual solicitud, cumpliendo así con los requerimientos de la Decisión Andina 486/2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la materia de la presente invención, que es objeto de la solicitud en estudio, no puede ser anticipada y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- I. Copia de las páginas **349 a 368** correspondientes al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **58 reivindicaciones**;
- II. Copia de la portada y del capítulo reivindicatorio de la patente estadounidense US 8,835,610; y
- III. Copia del Notice of Allowance de la solicitud US 12/718,841 por parte de la USPTO.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Lo que se reivindica es:

1. Un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que comprende un dominio de unión a antígeno, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo se une a IL-17 humana, y el dominio de unión a antígeno comprende seis CDRs: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3, en donde:

CDR-H1 tiene una secuencia de aminoácidos S-Y-G-I-S (residuos 31-35 de la SEQ ID NO:46) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de S en la posición 1 se selecciona del grupo que consiste en G, T, V, y R;

la sustitución de G en la posición 3 se selecciona del grupo que consiste en D, V, S, A, C, y I;

la sustitución de I en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en F, T, Y, M, y V; y

la sustitución de S en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en G, C, N, V, y H;

CDR-H2 tiene una secuencia de aminoácidos G-I-T-P-I-L-G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G (residuos 50-66 de la SEQ ID NO:46) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de I en la posición 2 es V;

la sustitución de P en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en H, N, T, L, I, V, S, y F;

la sustitución de I en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en F, M, V, S, y L;

la sustitución de L en la posición 6 es F;

la sustitución de G en la posición 7 se selecciona del grupo que consiste en M, L, E, y A;

la sustitución de T en la posición 8 se selecciona del grupo que consiste en I, S, W, A, F, L, M, V, y H;

la sustitución de A en la posición 9 se selecciona del grupo que consiste en T, V, S, E, D, P, I, G, y R;

la sustitución de N en la posición 10 se selecciona del grupo que consiste en D, Y, S, T, V, y I; y

la sustitución de G en la posición 17 es D;

CDR-H3 tiene una secuencia de aminoácidos E-P-N-D-F-W-N-G-Y-Y-T-T-H-H-F-D-Y (residuos 99-115 de la SEQ ID NO:46) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de E en la posición 1 se selecciona del grupo que consiste en D y V;

la sustitución de P en la posición 2 se selecciona del grupo que consiste en S y T;

la sustitución de N en la posición 3 se selecciona del grupo que consiste en S, T, y H;

la sustitución de D en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en E y A;

la sustitución de Y en la posición 10 es F;

la sustitución de T en la posición 11 se selecciona del grupo que consiste en A, S, D, P, N, C, y V;

la sustitución de H en la posición 13 se selecciona del grupo que consiste en D, Q, N, and L;

la sustitución de H en la posición 14 se selecciona del grupo que consiste en D, Y, y N;

la sustitución de F en la posición 15 se selecciona del grupo que consiste en L y Y; y

la sustitución de Y en la posición 17 se selecciona del grupo que consiste en S, L, N, F, C, I, H, A, y D;

CDR-L1 tiene una secuencia de aminoácidos R-A-S-Q-N-I-G-S-A-L-H (residuos 24-34 de la SEQ ID NO:47) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de R en la posición 1 es W;

la sustitución de A en la posición 2 es V;

la sustitución de N en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en D, E, A, y I;

la sustitución de G en la posición 7 se selecciona del grupo que consiste en D y E;

la sustitución de S en la posición 8 se selecciona del grupo que consiste en Y, A, E, F, T, y G; y

la sustitución de A en la posición 9 se selecciona del grupo que consiste en E, D, S, y G;

CDR-L2 tiene una secuencia de aminoácidos: Y-A-S-Q-S-I-S (residuos 50-56 de la SEQ ID NO:47) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de Q en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en H, Y, E, N, S, y W;

la sustitución de S en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en P y C;

la sustitución de I en la posición 6 se selecciona del grupo que consiste en V, T, N, A, M, L, G, S, F, P, y Q; y

la sustitución de S en la posición 7 es P; y

CDR-L3 tiene una secuencia de aminoácidos: H-Q-S-T-S-L-P-H-T (residuos 89-97 de la SEQ ID NO:47) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde;

la sustitución de S en la posición 3 se selecciona del grupo que consiste en T y G;

la sustitución de T en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en D, A, Y, S, F, N, I, E, y M;

la sustitución de S en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en D, N, G, I, T, F, Y, W, C, E, R, V, L, y M;

la sustitución de H en la posición 8 se selecciona del grupo que consiste en Y, Q, F, I, V, D, y N; y

la sustitución de T en la posición 9 se selecciona del grupo que consiste en S, A, I, N, y L; y

en donde dicha sustitución de al menos un residuo de aminoácido no inhibe la capacidad de dicho anticuerpo o parte de unión a antígeno del mismo para unirse a IL-17 humana.

2. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las CDRs se seleccionan del grupo que consiste en:
 - SYGIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:359 (CDR-H1),
 - SYGIC, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:362 (CDR-H1),
 - SYGIV, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:363 (CDR-H1),
 - GYGIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:368 (CDR-H1),
 - TYGIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:372 (CDR-H1),
 - GYGTS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:383 (CDR-H1),
 - GYGIG, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:389 (CDR-H1),

SYGIG, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:394 (CDR-H1),
SYGFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:405 (CDR-H1),
SYGYN, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:406 (CDR-H1),
TYGMN, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:408 (CDR-H1),
SYGFG, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:409 (CDR-H1),
SYGTS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:430 (CDR-H1),
SYCTS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:431 (CDR-H1),
SYSTS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:432 (CDR-H1),
SYVIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:439 (CDR-H1),
VYGFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:440 (CDR-H1),
TYGFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:441 (CDR-H1),
SYVFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:442 (CDR-H1),
SYGVS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:443 (CDR-H1),
SYDFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:445 (CDR-H1),
GYDFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:447 (CDR-H1),
SYIIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:452 (CDR-H1),
SYGYS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:453 (CDR-H1),
SYDYS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:457 (CDR-H1),
GYVYS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:460 (CDR-H1),
RYDFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:464 (CDR-H1),
SYVVS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:468 (CDR-H1),
SYGFH, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:469 (CDR-H1),
GITFFFGITDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:359 (CDR-H2),
GITNFFGWTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:360 (CDR-H2),
GITNFFGAVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:361 (CDR-H2),
GITNFFGTTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:362 (CDR-H2),
GITFFFGATDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:363 (CDR-H2),
GITIFFGTVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:366 (CDR-H2),
GITHFFGTVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:367 (CDR-H2),
GITPFFGWADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:368 (CDR-H2),
GITPFFGWTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:370 (CDR-H2),
GITHFFGSTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:374 (CDR-H2),
GITLFFGTVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:378 (CDR-H2),
GITLFFGISDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:380 (CDR-H2),
GITNFFGMEDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:382 (CDR-H2),
GITHFFGAVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:383 (CDR-H2),
GITNFFGIVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:387 (CDR-H2),

GITPFFGFADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:389 (CDR-H2),
 GVTTFFGFADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:390 (CDR-H2),
 GITTTFFGVADYAQKFQGR, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:391 (CDR-H2),
 GITHFFGMTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:392 (CDR-H2),
 GITTTFFGTDDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:393 (CDR-H2),
 GITNFFGVEDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:394 (CDR-H2),
 GITHFFGISDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:395 (CDR-H2),
 GITNFFGIRDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:396 (CDR-H2),
 GITVFFGTADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:397 (CDR-H2),
 GITLFFGTDDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:398 (CDR-H2),
 GITHFFGMVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:399 (CDR-H2),
 GITNFFGSTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:401 (CDR-H2),
 GITHFFGITDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:403 (CDR-H2),
 GITVFFGHVYYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:405 (CDR-H2),
 GITPFFGTADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:406 (CDR-H2),
 GITPFFGLADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:407 (CDR-H2),
 GITPFFGIADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:409 (CDR-H2),
 GITPILGTANYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:410 (CDR-H2),
 GITPILGTANYAQKFQD, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:421 (CDR-H2),
 GITFFFGAADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:429 (CDR-H2),
 GITHFFGTDDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:430 (CDR-H2),
 GITHFFGSADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:431 (CDR-H2),
 GITHFFGTADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:432 (CDR-H2),
 GITHFFLTDDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:435 (CDR-H2),
 GITHMFATDDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:436 (CDR-H2),
 GITPFLGATDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:437 (CDR-H2),
 GITPFFGFIDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:438 (CDR-H2),
 GITPFFGTVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:439 (CDR-H2),
 GITPFLGTVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:440 (CDR-H2),
 GITTFLGTVNYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:441 (CDR-H2),
 GITPLLGISDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:442 (CDR-H2),
 GITTILGTSDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:443 (CDR-H2),
 GITPIFGTGDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:444 (CDR-H2),
 GITTTFFESADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:445 (CDR-H2),
 GITTTFFGLADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:446 (CDR-H2),
 GITPFFGSAYYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:447 (CDR-H2),
 GITPFFGSTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:450 (CDR-H2),

GTPFFGIVNYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:457 (CDR-H2),
 GITFFGASTY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:458 (CDR-H2),
 GITSFFGTEDY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:459 (CDR-H2),
 GTPFLGTAIY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:461 (CDR-H2),
 GTPILGTENY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:462 (CDR-H2),
 GTPFLGMSSY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:463 (CDR-H2),
 GTPFLGTSNY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:464 (CDR-H2),
 GTPFLGFSNY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:465 (CDR-H2),
 GTPFLGTADY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:466 (CDR-H2),
 GITTFLGTVVY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:467 (CDR-H2),
 GTPFFGTDNY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:469 (CDR-H2),
 GTPFFGLGTY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:470 (CDR-H2),
 GTPFFGAANY AQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:471 (CDR-H2),
 DPNEFWNGYYATHDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:359 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYATHDFDI, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:364 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYDTHDFDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:365 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYNTHDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:366 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYDTHDLDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:367 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYDTHHFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:368 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYYATDYFDN, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:372 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYTTHDFDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:373 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYYATQDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:375 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYYATDYFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:376 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYSTHDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:378 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYATHDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:379 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYTTHDFDA, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:381 (CDR-H3),
 DPHEFWNGYYATHDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:384 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYSTHDFDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:389 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYFATNDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:402 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYDTHDFDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:403 (CDR-H3),
 ESSEFWNGYYCTQDFDL, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:406 (CDR-H3),
 ESSEFWNGYYVTNDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:409 (CDR-H3),
 ESNEFWNGYYPTLDLDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:410 (CDR-H3),
 ESNEFWNGYYPTQDYDF, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:411 (CDR-H3),
 ESSAFWNGYYNTNDLDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:412 (CDR-H3),
 ESTEFWNGYYNTNDYDN, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:413 (CDR-H3),
 ESNDFWNGYYTTDDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:414 (CDR-H3),

ESNDFWNGYYTTDDL DY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:415 (CDR-H3),
 ESNDFWNGYYTTDDFDC, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:416 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYFPTQDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:417 (CDR-H3),
 ETNEFWNGYFPTQDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:418 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYFPTQDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:419 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYFPTLDFDC, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:420 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYATDNFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:422 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYSTDHFDC, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:423 (CDR-H3),
 VPNDFWNGYFATDYFDD, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:424 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYFATDHFDF, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:425 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYDTHDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:426 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYATHDFDH, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:427 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYSTDHFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:428 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYTTHHFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:429 (CDR-H3),
 RASQIIGSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:473 (CDR-L1),
 RASQDIGSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:474 (CDR-L1),
 RASQNIGSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:477 (CDR-L1),
 RASQNIGSALH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:479 (CDR-L1),
 RASQDIGSALH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:488 (CDR-L1),
 RASQDIGAALH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:491 (CDR-L1),
 RASQNIGSSLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:492 (CDR-L1),
 RASQDIGYELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:497 (CDR-L1),
 RASQEIGFALH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:499 (CDR-L1),
 RASQNIGAELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:500 (CDR-L1),
 RASQDIGSGLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:505 (CDR-L1),
 RASQDIGSDLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:506 (CDR-L1),
 RASQDIDSDLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:507 (CDR-L1),
 RASQDIGEALH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:516 (CDR-L1),
 RASQEIGASLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:517 (CDR-L1),
 RASQDIGGELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:518 (CDR-L1),
 RASQDIETELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:519 (CDR-L1),
 RASQNIGSDLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:520 (CDR-L1),
 RASQNIGYELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:521 (CDR-L1),
 RASQNIGTELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:522 (CDR-L1),
 RASQNIGSGLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:530 (CDR-L1),
 RASQNIDSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:533 (CDR-L1),
 RASQNIDSDLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:535 (CDR-L1),

RASQNIGEELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:537 (CDR-L1),
RASQAIGSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:539 (CDR-L1),
YASHSIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:473 (CDR-L2),
YASHSGS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:476 (CDR-L2),
YASWSQS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:477 (CDR-L2),
YASNSIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:478 (CDR-L2),
YASQSIGS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:479 (CDR-L2),
YASHSVS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:489 (CDR-L2),
YASYSVS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:490 (CDR-L2),
YASHSNP, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:491 (CDR-L2),
YASYPIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:493 (CDR-L2),
YASHSNS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:495 (CDR-L2),
YASESMS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:496 (CDR-L2),
YASYSSS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:498 (CDR-L2),
YASHSTS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:502 (CDR-L2),
YASHSMS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:504 (CDR-L2),
YASYSTS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:509 (CDR-L2),
YASESIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:510 (CDR-L2),
YASHSAS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:511 (CDR-L2),
YASESGS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:513 (CDR-L2),
YASSSTS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:514 (CDR-L2),
YASSSLS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:515 (CDR-L2),
YASHCIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:522 (CDR-L2),
YASESVS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:524 (CDR-L2),
YASYSIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:530 (CDR-L2),
YASSSIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:532 (CDR-L2),
YASSSPS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:537 (CDR-L2),
HQSVDLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:473 (CDR-L3),
HQSVDLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:474 (CDR-L3),
HQSVDLPNT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:475 (CDR-L3),
HQSVDLPIT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:476 (CDR-L3),
HQSMSLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:478 (CDR-L3),
HQSTSLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:479 (CDR-L3),
HQGTSLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:486 (CDR-L3),
HQSDILPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:489 (CDR-L3),
HQSDILPQT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:491 (CDR-L3),
HQSDFLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:492 (CDR-L3),

HQSDDLPLYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:494 (CDR-L3),
HQSSWLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:495 (CDR-L3),
HQSSLPHS, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:496 (CDR-L3),
HQSSSLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:497 (CDR-L3),
HQSSCLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:498 (CDR-L3),
HQTEELPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:499 (CDR-L3),
HQTDRLPYS, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:500 (CDR-L3),
HQTFSLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:501 (CDR-L3),
HQTDSLPLYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:502 (CDR-L3),
HQTSDLPLYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:503 (CDR-L3),
HQTNSLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:504 (CDR-L3),
HQTDWLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:505 (CDR-L3),
HQTFNLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:507 (CDR-L3),
HQTAYLPQT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:508 (CDR-L3),
HQTDGLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:509 (CDR-L3),
HQTTLLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:511 (CDR-L3),
HQGFSLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:512 (CDR-L3),
HQSFCLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:513 (CDR-L3),
HQSTSLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:514 (CDR-L3),
HQSDYLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:515 (CDR-L3),
HQSDWLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:516 (CDR-L3),
HQSDGLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:517 (CDR-L3),
HQSNDLPLYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:518 (CDR-L3),
HQTYGLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:519 (CDR-L3),
HQSMGLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:520 (CDR-L3),
HQSFTLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:521 (CDR-L3),
HQSESLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:522 (CDR-L3),
HQSDTLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:523 (CDR-L3),
HQSTNLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:524 (CDR-L3),
HQSSILPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:525 (CDR-L3),
HQSTWLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:526 (CDR-L3),
HQSAFLPYI, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:527 (CDR-L3),
HQSISLPQT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:528 (CDR-L3),
HQSASLPIT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:529 (CDR-L3),
HQSAYLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:530 (CDR-L3),
HQSAVLPDT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:531 (CDR-L3),
HQSSDLPLYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:532 (CDR-L3),

HQSFSLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:533 (CDR-L3),
 HQSAFLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:534 (CDR-L3),
 HQSYSLPFN, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:535 (CDR-L3),
 HQSYMLPYS, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:536 (CDR-L3),
 HQSFSLPVT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:537 (CDR-L3),
 HQSISLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:538 (CDR-L3),
 y
 HQSASLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:539 (CDR-L3).

3. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:46 y las SEQ ID NOS:359 - 472.
4. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO:47, la SEQ ID NO:553, y la SEQ ID NOS:473 - 539.
5. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno comprende seis CDRs: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3, en donde:
 CDR-H1 tiene una secuencia de aminoácidos S-Y-G-I-S (residuos 31-35 de la SEQ ID NO:46) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:
 la sustitución de S en la posición 1 se selecciona del grupo que consiste en G y T;
 la sustitución de I en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en F, T, y Y; y
 la sustitución de S en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en G y N;
 CDR-H2 tiene una secuencia de aminoácidos G-I-T-P-I-L-G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G (residuos 50-66 de la SEQ ID NO:46) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de P en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en H y N;

la sustitución de I en la posición 5 es F;

la sustitución de L en la posición 6 es F;

la sustitución de T en la posición 8 se selecciona del grupo que consiste en I, S, W, A, F, y L;

la sustitución de A en la posición 9 se selecciona del grupo que consiste en T y V; y

la sustitución de N en la posición 10 es D;

CDR-H3 tiene una secuencia de aminoácidos: E-P-N-D-F-W-N-G-Y-Y-T-T-H-H-F-D-Y (residuos 99-115 de la SEQ ID NO:46) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de E en la posición 1 se selecciona del grupo que consiste en D y V;

la sustitución de P en la posición 2 es S;

la sustitución de N en la posición 3 es S;

la sustitución de D en la posición 4 es E; y

la sustitución de T en la posición 11 se selecciona del grupo que consiste en A, S, D, y C;

CDR-L1 tiene una secuencia de aminoácidos: R-A-S-Q-N-I-G-S-A-L-H (residuos 24-34 de la SEQ ID NO:47) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de N en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en D, E, y A;

la sustitución de S en la posición 8 es A y

la sustitución de A en la posición 9 se selecciona del grupo que consiste en E, D, y S;

CDR-L2 tiene una secuencia de aminoácidos: Y-A-S-Q-S-I-S (residuos 50-56 de la SEQ ID NO:47) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde:

la sustitución de Q en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en H, Y, y N; y

la sustitución de I en la posición 6 se selecciona del grupo que consiste en V, T, y A; y

CDR-L3 tiene una secuencia de aminoácidos: H-Q-S-T-S-L-P-H-T (residuos 89-97 de la SEQ ID NO:47) o una modificación de dicha secuencia de aminoácidos por una sustitución de al menos un residuo de aminoácido, en donde;

la sustitución de S en la posición 3 es T;

la sustitución de T en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en D y A;

la sustitución de S en la posición 5 se selecciona del grupo que consiste en G, I, T, Y, y R;

la sustitución de H en la posición 8 se selecciona del grupo que consiste en Y and Q; and

la sustitución de T en la posición 9 es S; y

en donde dicha sustitución de al menos un residuo de aminoácido no inhibe la capacidad de dicho anticuerpo o parte de unión a antígeno del mismo para unirse a IL-17 humana.

6. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las CDRs se seleccionan del grupo que consiste en:
 - SYGIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:359 (CDR-H1),
 - GYGIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:368 (CDR-H1),
 - TYGIS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:372 (CDR-H1),
 - GYGTS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:383 (CDR-H1),
 - GYGIG, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:389 (CDR-H1),
 - SYGFS, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:405 (CDR-H1),
 - SYGYN, residuos 31-35 de la SEQ ID NO:406 (CDR-H1),
 - GITNFFGWTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:360 (CDR-H2),
 - GITPFFGWADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:368 (CDR-H2),
 - GITHFFGSTDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:374 (CDR-H2),
 - GITHFFGAVDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:383 (CDR-H2),
 - GITPFFGFADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:389 (CDR-H2),
 - GITHFFGITDYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:403 (CDR-H2),
 - GITPFFGTADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:406 (CDR-H2),
 - GITPFFGLADYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:407 (CDR-H2),
 - GITPILGTANYAQKFQG, residuos 50-66 de la SEQ ID NO:410 (CDR-H2),
 - DPNEFWNGYYYATHDFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:359 (CDR-H3),
 - DPNEFWNGYYDTHHFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:368 (CDR-H3),
 - VPNEFWNGYYYATDYFDN, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:372 (CDR-H3),

EPNEFWNGYYTTHDFDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:373 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYSTHDFDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:389 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYDTHDFDS, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:403 (CDR-H3),
 ESSEFWNGYYCTQDFDL, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:406 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYTTHHFDY, residuos 99-115 de la SEQ ID NO:429 (CDR-H3),
 RASQDIGSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:474 (CDR-L1),
 RASQNIGSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:477 (CDR-L1),
 RASQNIGSALH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:479 (CDR-L1),
 RASQDIGSALH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:488 (CDR-L1),
 RASQNIGAELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:500 (CDR-L1),
 RASQDIGSDLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:506 (CDR-L1),
 RASQEIGASLH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:517 (CDR-L1),
 RASQAIGSELH, residuos 24-34 de la SEQ ID NO:539 (CDR-L1),
 YASHSIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:473 (CDR-L2),
 YASNSIS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:478 (CDR-L2),
 YASQSIG, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:479 (CDR-L2),
 YASHSVS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:489 (CDR-L2),
 YASYSVS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:490 (CDR-L2),
 YASHSTS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:502 (CDR-L2),
 YASHSAS, residuos 50-56 de la SEQ ID NO:511 (CDR-L2),
 HQSTSLPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:479 (CDR-L3),
 HQSDILPHT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:489 (CDR-L3),
 HQTDRLPYS, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:500 (CDR-L3),
 HQTDSLPHYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:502 (CDR-L3),
 HQTAYLPQT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:508 (CDR-L3),
 HQSDGLPHYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:517 (CDR-L3),
 HQSDTLPHY, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:523 (CDR-L3),
 y
 HQSASLPYT, residuos 89-97 de la SEQ ID NO:539 (CDR-L3).

7. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NOS: 368, 372, 377, 383, 389, 403, 407, 454, y 455.

8. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: las SEQ ID NOS: 47, 489, 500, 508, 517, 523, 539, y 553.
9. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:389 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:389.
10. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:553 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:553.
11. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:389 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:389; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:553 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:553.
12. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:389 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:389; y un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:671.
13. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:553 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:553; y un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:676.

14. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:389 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:389; un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:671; una región variable de cadena ligera (VL) que comprende tres CDRs de SEQ ID NO:553 o la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:553; y un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:676;
15. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:671.
16. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:676.
17. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:671, y que comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:676.
18. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:389.
19. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:553.

20. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende además una región Fc seleccionada del grupo que consiste de la región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante.
21. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que comprende además una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 887-918.
22. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en: un dominio constante de IgM humana; un dominio constante de IgG1 humana; un dominio constante de IgG2 humana; un dominio constante de IgG3 humana; un dominio constante de IgG4 humana; un dominio constante de IgE humana y un dominio constante de IgA humana.
23. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada es el dominio constante de IgG1 humana.
24. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el dominio constante de IgG1 humana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3 o SEQ ID NO:4.
25. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera que comprende un dominio constante kappa de Ig humana o un dominio constante lambda de Ig humana.
26. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el dominio constante de Ig kappa humana comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:5.

27. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el dominio constante lambda de Ig humana comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6.
28. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo es una molécula de inmunoglobulina, un scFv, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de afinidad madurada, un anticuerpo quimérico, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un F(ab')₂, un Fv, o un Fv enlazado a disulfuro.
29. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humano.
30. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo aumenta o disminuye en la magnitud de una función biológica de IL-17, en comparación con la magnitud de la función biológica de IL-17 observada en ausencia del anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo.
31. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo neutraliza la IL-17.
32. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la IL-17 es IL-17 pro-humana, IL-17 humana madura, o IL-17 humana truncada.
33. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo disminuye la capacidad de IL-17 para unirse a su receptor.
34. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la IL-17 es IL-17 pro-humana, IL-17 humana madura, o IL-17 humana truncada.

35. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo está cristalizado.
36. Un conjugado que comprende el anticuerpo o porción de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-35.
37. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo se conjuga con un marcador detectable.
38. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el marcador detectable se selecciona del grupo que consta de un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminiscente, un marcador bioluminiscente, un marcador magnético y una biotina.
39. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo está enlazado químicamente a un agente terapéutico o citotóxico.
40. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el agente terapéutico o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citocina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, una toxina, y un agente apoptótico.
41. Una composición para la liberación de un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo cristalizado que se une a IL-17, comprendiendo la composición:
 - (a) una formulación, en donde la formulación comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo cristalizado de acuerdo con la reivindicación 35 y opcionalmente un ingrediente adicional que comprende un agente seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipolietilenglicol, y polietilenglicol; y
 - (b) al menos un vehículo polimérico.

42. La composición de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el vehículo polimérico comprende uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en un poli (ácido acrílico), un poli (cianoacrilato), un poli (aminoácido), un poli (anhídrido), un poli (depsipéptido), un poli (éster), un poli (ácido láctico), un poli (ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, un poli (b-hidroxibutirato), una poli (caprolactona), una poli (dioxanona); un poli (etilenglicol), un poli (hidroxipropil) metacrilamida, un poli [(organo)fosfaceno], un poli (orto-éster), un poli (alcohol vinílico), una poli (vinilpirrolidona), un copolímero de alquil vinil éter anhídrido maleico, un poliol plurónico, una albúmina, un alginato, una celulosa, un derivado de celulosa, un colágeno, una fibrina, una gelatina, un ácido hialurónico, un oligosacárido, un glicaminoglicano, un polisacárido sulfatado, y una mezcla y un copolímero de los mismos.
43. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-35, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
44. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 43, que comprende además un agente terapéutico para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de IL-17 es perjudicial.
45. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el agente adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de quinasa, un bloqueador de la molécula de la coestimulación, un bloqueador de la molécula de la adhesión, un anticuerpo anti-citoquina o fragmento de unión funcional del mismo, metotrexato, un corticosteroide, una ciclosporina, una rapamicina, FK506, y un agente anti-inflamatorio no esteroideo.
46. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de aminoácido de un anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34.
47. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 46.
48. Una célula hospedera que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 47.

49. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la célula hospedera es una célula procariótica.
50. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 49, en donde la célula hospedera es *E. coli*.
51. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la célula hospedera es una célula eucariótica.
52. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 51, en donde dicha célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de célula de protisto, célula animal, célula de planta y célula fúngica.
53. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 51, en donde la célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de: una célula mamífera, una célula aviar, y una célula de insecto.
54. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la célula animal es una célula CHO.
55. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la célula hospedera es COS.
56. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 51, en donde la célula eucariótica es *Saccharomyces cerevisiae*.
57. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la célula animal es una célula de insecto Sf9.
58. Un método para producir una proteína que se une a IL-17 humana, que comprende
cultivar la célula hospedera de una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 57 en un medio de cultivo, en donde la célula hospedera, que comprende el vector que comprende el ácido nucleico aislado que codifica para la proteína de unión, expresa el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo; y
recuperar el anticuerpo o porción de unión a antígeno del medio.



US008835610B2

(12) **United States Patent**
Hsieh et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,835,610 B2**
(45) **Date of Patent:** **Sep. 16, 2014**

(54) **IL-17 BINDING PROTEINS**

(75) Inventors: **Chung-Ming Hsieh**, Newton, MA (US);
Margaret Hugunin, No. Grafton, MA
(US); **Yuliya Kutsikova**, Northborough,
MA (US); **John E. Memmott**,
Framingham, MA (US); **Jennifer M.**
Perez, Worcester, MA (US); **Suju**
Zhong, Shrewsbury, MA (US); **Edit**
Tarasa, Westborough, MA (US); **Anca**
Clabbers, Rutland, MA (US)

(73) Assignee: **Abbvie Inc.**, North Chicago, IL (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 696 days.

(21) Appl. No.: **12/718,841**

(22) Filed: **Mar. 5, 2010**

(65) **Prior Publication Data**

US 2010/0266531 A1 Oct. 21, 2010

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/209,272, filed on Mar.
5, 2009.

(51) **Int. Cl.**
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
USPC **530/388.23**

(58) **Field of Classification Search**
None
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,526,938 A 7/1985 Churchill et al.
4,554,101 A 11/1985 Hopp
4,753,894 A 6/1988 Frankel et al.
4,816,397 A 3/1989 Boss et al.
4,816,567 A 3/1989 Cabilly et al.
4,880,078 A 11/1989 Inoue et al.
4,943,533 A 7/1990 Mendelsohn et al.
4,946,778 A 8/1990 Ladner et al.
4,980,286 A 12/1990 Morgan et al.
5,006,309 A 4/1991 Khalil et al.
5,063,081 A 11/1991 Cozzette et al.
5,089,424 A 2/1992 Khalil et al.
5,128,326 A 7/1992 Balazs et al.
5,135,875 A 8/1992 Meucci et al.
5,223,409 A 6/1993 Ladner et al.
5,225,539 A 7/1993 Winter
5,241,070 A 8/1993 Law et al.
5,242,828 A 9/1993 Bergström et al.
5,258,498 A 11/1993 Huston et al.
5,290,540 A 3/1994 Prince et al.
5,294,404 A 3/1994 Grandone et al.
5,352,803 A 10/1994 Mattingly
5,359,093 A 10/1994 Adamczyk et al.
5,403,484 A 4/1995 Ladner et al.
5,427,908 A 6/1995 Dower et al.
5,468,646 A 11/1995 Mattingly et al.

5,496,925 A 3/1996 Mattingly
5,500,362 A 3/1996 Robinson et al.
5,516,637 A 5/1996 Huang et al.
5,530,101 A 6/1996 Queen et al.
5,543,524 A 8/1996 Mattingly et al.
5,558,864 A 9/1996 Bondig et al.
5,565,332 A 10/1996 Hoogenboom et al.
5,565,352 A 10/1996 Hochstrasser et al.
5,571,698 A 11/1996 Ladner et al.
5,573,904 A 11/1996 Mattingly
5,580,717 A 12/1996 Dower et al.
5,585,089 A 12/1996 Queen et al.
5,593,896 A 1/1997 Adamczyk et al.
5,624,821 A 4/1997 Winter et al.
5,627,052 A 5/1997 Schrader
5,641,870 A 6/1997 Rinderknocht et al.
5,648,260 A 7/1997 Winter et al.
5,658,727 A 8/1997 Barbas et al.
5,677,171 A 10/1997 Hudziak et al.
5,679,377 A 10/1997 Bernstein et al.
5,693,762 A 12/1997 Queen et al.
5,698,426 A 12/1997 Huse et al.
5,714,350 A 2/1998 Co et al.
5,714,352 A 2/1998 Jakobovits et al.
5,723,323 A 3/1998 Kauffman et al.
5,733,743 A 3/1998 Johnson et al.
5,736,137 A 4/1998 Anderson et al.
5,750,753 A 5/1998 Kimae et al.
5,763,192 A 6/1998 Kauffman et al.
5,766,886 A 6/1998 Studnicka et al.
5,780,225 A 7/1998 Wigler et al.

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0 471 293 A2 2/1992
EP 0 592 106 A1 4/1994

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

Goldsby, Immunology, 5th edition, 2003, pp. 82-84.*
Huston et al. (Proc. Natl. Acad. Sci., 85(16):5879-5883, 1988).
Bird et al. (Science, 242:243-246, 1988).
Ward et al. (Nature, 341:544-546, 1989).
van den Beuken et al. (J. Mol. Biol., 310(3):591-601).
Rudikoff, et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79(6):1979-1983,
1982).
McCarthy and Hill (J. Immunol. Methods, 251(1-2):137-149,
2001).
Chayen (Curr Opin Struct Biol, 14(5):577-583, 2004).
Voet et al. (Biochemistry, John Wiley & sons, Inc., p. 1100 only,
1990).
Baslund, Bo et al., "Targeting interleukin-15 in patients with rheu-
matoid arthritis," Arthr. & Rheum., 52(9): 2686-2692 (2005).
Bruncko et al., "Studies leading to potent, dual inhibitors of Bcl-2 and
Bcl-xL," J. Med. Chem., 50(4): 641-662 (2007).
Carroll et al., "The selection of high-producing cell lines using flow
cytometry and cell sorting," Expert Opin. Biol. Ther., 4: 1821-1829
(2004).

(Continued)

Primary Examiner — Misook Yu

Assistant Examiner — Nelson B Moseley, II

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Lathrop & Gage LLP;
James H. Velema, Esq.; Diana M. Steel

(57) **ABSTRACT**

Proteins that bind IL-17 and/or IL-17F are described along
with their use in compositions and methods for treating, pre-
venting, and diagnosing IL-17 related diseases and for detect-
ing IL-17 in cells, tissues, samples, and compositions.

64 Claims, No Drawings

with zymosan intraperitoneally (i.p) at day 21. After disease onset at (day 24-27), mice were selected and divided into separate groups of 12 mice each. The mean arthritis score of the control group, and anti-cytokine groups was comparable at the start of treatment. Mice were injected with anti-IL-17 mAb MAB421 (12 mg/kg), anti-TNF antibody 8C11 (12 mg/kg), or a combination of anti-IL-17/anti-TNF mAbs (12 mg/kg each) i.p, two times a week. Mice were monitored daily for the first week and three times a week subsequently for the visual appearance of arthritis in peripheral joints, and scores of disease activity were determined. Statistical differences were determined by non-parametric Mann-Whitney test and p values of <0.05 were considered significant.

Treatment of mice with either anti-IL-17 or anti-TNF antibodies alone reduced mean arthritic score (MAS) by 43 and 36% respectively, as shown in the table below. Treatment of mice with both anti-IL-17 and anti-TNF monoclonal antibodies further reduced MAS scores to 60% (p<0.05), demonstrating superior efficacy compared to treatment of either monoclonal antibody alone.

TABLE 46

Inhibition of arthritic score by anti-IL-17 and TNF antibodies			
Specificity	Antibody treatment	Dose (mg/kg)	% inhibition MAS
Anti-IL-17	MAB421	12	43
Anti-TNF	8C11	12	36
Anti-IL-17 + TNF	MAB421 + 8C11	24 (12 each)	60

INCORPORATION BY REFERENCE

The present invention incorporates by reference in their entirety techniques well known in the field of molecular biology, drug delivery, immunology, molecular biology and cell biology. These techniques include, but are not limited to, techniques described in the following publications: Ausubel et al. (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1993); Ausubel, F. M. et al. eds., *Short Protocols In Molecular Biology* (4th Ed. 1999) John Wiley & Sons, NY. (ISBN 0-471-32938-X). *Controlled Drug Bioavailability Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Giege, R. and Ducruix, A. Barrett, *Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach*, 2nd ed., pp. 20 1-16, Oxford

University Press, New York, N.Y., (1999); Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984); Hammerling, et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981; Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991); Kabat, E. A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Kontermann and Dubel eds., *Antibody Engineering* (2001) Springer-Verlag, New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5); Kricgler, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY (1990); Lu and Weiner eds., *Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis* (2001) BioTechniques Press, Westborough, Mass. 298 pp. (ISBN 1-881299-21-X), *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Old, R. W. & S. B. Primrose, *Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering* (3d Ed. 1985) Blackwell Scientific Publications, Boston. *Studies in Microbiology*; V.2:409 pp. (ISBN 0-632-01318-4); Sambrook, J. et al. eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d Ed. 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY. Vols. 1-3 (ISBN 0-87969-309-6); *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978; Winnacker, E. L. *From Genes To Clones: Introduction To Gene Technology* (1987) VCH Publishers, N.Y. (translated by Horst Ibelgauf). 634 pp. (ISBN 0-89573-614-4).

Further, the contents of all cited references (including literature references, patents, patent applications, and websites) that maybe cited throughout this application are hereby expressly incorporated by reference in their entirety for any purpose, as are the references cited therein.

EQUIVALENTS

The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential characteristics thereof. The foregoing embodiments are therefore to be considered in all respects illustrative rather than limiting of the invention described herein. Scope of the invention is thus indicated by the appended claims rather than by the foregoing description, and all changes that come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced herein.

SEQUENCE LISTING

The patent contains a lengthy "Sequence Listing" section. A copy of the "Sequence Listing" is available in electronic form from the USPTO web site (<http://seqdata.uspto.gov/?pageRequest=docDetail&DocID=US08835610B2>). An electronic copy of the "Sequence Listing" will also be available from the USPTO upon request and payment of the fee set forth in 37 CFR 1.19(b)(3).

What is claimed is:

1. An antibody or antigen binding portion thereof comprising an antigen binding domain, wherein the antibody or antigen binding portion thereof binds human IL-17, and the antigen binding domain comprises six CDRs: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, and CDR-L3, wherein:

CDR-H1 has an amino acid sequence S-Y-G-I-S (residues 31-35 of SEQ ID NO:46) or a modification of said amino acid sequence by a substitution of at least one amino acid residue, wherein:
the substitution of S at position 1 is selected from the group consisting of G, T, V, and R;

301

the substitution of G at position 3 is selected from the group consisting of D, V, S, A, C, and I;
 the substitution of I at position 4 is selected from the group consisting of F, T, Y, M, and V; and
 the substitution of S at position 5 is selected from the group consisting of G, C, N, V, and H;
 CDR-H2 has an amino acid sequence G-I-T-P-I-L-G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G (residues 50-66 of SEQ ID NO:46) or a modification of said amino acid sequence by a substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of I at position 2 is V;
 the substitution of P at position 4 is selected from the group consisting of H, N, T, L, I, V, S, and F;
 the substitution of I at position 5 is selected from the group consisting of F, I, M, V, S, and L;
 the substitution of L at position 6 is F;
 the substitution of G at position 7 is selected from the group consisting of M, L, E, and A;
 the substitution of T at position 8 is selected from the group consisting of I, S, W, A, F, L, M, V, and H;
 the substitution of A at position 9 is selected from the group consisting of T, V, S, E, D, P, I, G, and R;
 the substitution of N at position 10 is selected from the group consisting of D, Y, S, T, V, and I; and
 the substitution of G at position 17 is D;
 CDR-H3 has an amino acid sequence E-P-N-D-F-W-N-G-Y-Y-T-T-H-H-F-D-Y (residues 99-115 of SEQ ID NO:46) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of E at position 1 is selected from the group consisting of D and V;
 the substitution of P at position 2 is selected from the group consisting of S and T;
 the substitution of N at position 3 is selected from the group consisting of S, T, and H;
 the substitution of D at position 4 is selected from the group consisting of E and A;
 the substitution of Y at position 10 is F;
 the substitution of T at position 11 is selected from the group consisting of A, S, D, P, N, C, and V;
 the substitution of H at position 13 is selected from the group consisting of D, Q, N, and L;
 the substitution of H at position 14 is selected from the group consisting of D, Y, and N;
 the substitution of F at position 15 is selected from the group consisting of L and Y; and
 the substitution of Y at position 17 is selected from the group consisting of S, L, N, F, C, I, H, A, and D;
 CDR-L1 has an amino acid sequence R-A-S-Q-N-I-G-S-A-I-H (residues 24-34 of SEQ ID NO:47) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of R at position 1 is W;
 the substitution of A at position 2 is V;
 the substitution of N at position 5 is selected from the group consisting of D, E, A, and I;
 the substitution of G at position 7 is selected from the group consisting of D and E;
 the substitution of S at position 8 is selected from the group consisting of Y, A, E, F, T, and G; and
 the substitution of A at position 9 is selected from the group consisting of E, D, S, and G;
 CDR-L2 has an amino acid sequence: Y-A-S-Q-S-I-S (residues 50-56 of SEQ ID NO:47) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:

302

the substitution of Q at position 4 is selected from the group consisting of H, Y, E, N, S, and W;
 the substitution of S at position 5 is selected from the group consisting of P and C;
 the substitution of I at position 6 is selected from the group consisting of V, T, N, A, M, L, G, S, F, P, and Q; and
 the substitution of S at position 7 is P; and
 CDR-L3 has an amino acid sequence: H-Q-S-T-S-L-P-H-T (residues 89-97 of SEQ ID NO:47) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein;
 the substitution of S at position 3 is selected from the group consisting of T and G;
 the substitution of T at position 4 is selected from the group consisting of D, A, Y, S, F, N, I, E, and M;
 the substitution of S at position 5 is selected from the group consisting of D, N, G, I, T, F, Y, W, C, E, R, V, L, and M;
 the substitution of H at position 8 is selected from the group consisting of Y, Q, F, I, V, D, and N; and
 the substitution of T at position 9 is selected from the group consisting of S, A, I, N, and L; and
 wherein said substitution of at least one amino acid residue does not inhibit the ability of said antibody or antigen binding portion thereof to bind human IL-17.

2. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the CDRs are selected from the group consisting of:

SYGIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:359 (CDR-H1),
 SYGIC, residues 31-35 of SEQ ID NO:362 (CDR-H1),
 SYGIV, residues 31-35 of SEQ ID NO:363 (CDR-H1),
 GYGIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:368 (CDR-H1),
 TYGIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:372 (CDR-H1),
 GYGTS, residues 31-35 of SEQ ID NO:383 (CDR-H1),
 GYGIG, residues 31-35 of SEQ ID NO:389 (CDR-H1),
 SYGIG, residues 31-35 of SEQ ID NO:394 (CDR-H1),
 SYGFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:405 (CDR-H1),
 SYGYN, residues 31-35 of SEQ ID NO:406 (CDR-H1),
 TYGMN, residues 31-35 of SEQ ID NO:408 (CDR-H1),
 SYGFG, residues 31-35 of SEQ ID NO:409 (CDR-H1),
 SYGTS, residues 31-35 of SEQ ID NO:430 (CDR-H1),
 SYCTS, residues 31-35 of SEQ ID NO:431 (CDR-H1),
 SYSTS, residues 31-35 of SEQ ID NO:432 (CDR-H1),
 SYVIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:439 (CDR-H1),
 VYGFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:440 (CDR-H1),
 TYGFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:441 (CDR-H1),
 SYVFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:442 (CDR-H1),
 SYGVS, residues 31-35 of SEQ ID NO:443 (CDR-H1),
 SYDFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:445 (CDR-H1),
 GYDFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:447 (CDR-H1),
 SYIIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:452 (CDR-H1),
 SYGYS, residues 31-35 of SEQ ID NO:453 (CDR-H1),
 SYDYS, residues 31-35 of SEQ ID NO:457 (CDR-H1),
 GYVYS, residues 31-35 of SEQ ID NO:460 (CDR-H1),
 RYDFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:464 (CDR-H1),
 SYVVS, residues 31-35 of SEQ ID NO:468 (CDR-H1),
 SYGFH, residues 31-35 of SEQ ID NO:469 (CDR-H1),
 GITTFGGITDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:359 (CDR-H2),
 GITNFFGWTDY AQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:360 (CDR-H2),
 GITNFFGAVDY AQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:361 (CDR-H2),
 GITNFFGTTDY AQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:362 (CDR-H2),
 GITTFGGATDY AQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:363 (CDR-H2),

US 8,835,610 B2

303

GITIFFGTVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:366 (CDR-H2),
 GITHFFGTVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:367 (CDR-H2),
 GITPFFGWADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 5
 NO:368 (CDR-H2),
 GITPFFGWTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:370 (CDR-H2),
 GITHFFGSTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 10
 NO:374 (CDR-H2),
 GITLFFGTVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:378 (CDR-H2),
 GITLFFGISDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:380 (CDR-H2),
 GITNFFGMEDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 15
 NO:382 (CDR-H2),
 GITHFFGAVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:383 (CDR-H2),
 GITNFFGIVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 20
 NO:387 (CDR-H2),
 GITPFFGFADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:389 (CDR-H2),
 GVTTFFGFADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:390 (CDR-H2),
 GITTFFGVADYAQKFQGR, residues 50-66 of SEQ ID 25
 NO:391 (CDR-H2),
 GITHFFGMTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:392 (CDR-H2),
 GITTFFGTTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 30
 NO:393 (CDR-H2),
 GITNFFGVEDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:394 (CDR-H2),
 GITHFFGISDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:395 (CDR-H2),
 GITNFFGIRDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 35
 NO:396 (CDR-H2),
 GITVFFGTADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:397 (CDR-H2),
 GITLFFGTDDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 40
 NO:398 (CDR-H2),
 GITHFFGMVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:399 (CDR-H2),
 GITNFFGSTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:401 (CDR-H2),
 GITHFFGITDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 45
 NO:403 (CDR-H2),
 GITVFFGHVYVYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:405 (CDR-H2),
 GITPFFGTADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 50
 NO:406 (CDR-H2),
 GITPFFGLADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:407 (CDR-H2),
 GITPFFGIADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:409 (CDR-H2),
 GITPILGTANYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 55
 NO:410 (CDR-H2),
 GITPILGTANYAQKFQD, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:421 (CDR-H2),
 GITPFFGAADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 60
 NO:429 (CDR-H2),
 GITHFFGTDDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:430 (CDR-H2),
 GITHFFGSADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:431 (CDR-H2),
 GITHFFGTADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID 65
 NO:432 (CDR-H2),

304

GITHFFLTDDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:435 (CDR-H2),
 GITHMFATTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:436 (CDR-H2),
 GITPFLGATDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:437 (CDR-H2),
 GITPFFGFIDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:438 (CDR-H2),
 GITPFFGTVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:439 (CDR-H2),
 GITPFLGTVDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:440 (CDR-H2),
 GITFLGLTVNYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:441 (CDR-H2),
 GITPLLGISDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:442 (CDR-H2),
 GITTILGTSDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:443 (CDR-H2),
 GITPIFGTGDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:444 (CDR-H2),
 GITTFESADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:445 (CDR-H2),
 GITTFGLADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:446 (CDR-H2),
 GITPFFGSAYYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:447 (CDR-H2),
 GITPFFGSTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:450 (CDR-H2),
 GITPFFGIVNYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:457 (CDR-H2),
 GITTFFGASTYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:458 (CDR-H2),
 GITSFFGTEDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:459 (CDR-H2),
 GITPFLGTAIYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:461 (CDR-H2),
 GITPILGTENYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:462 (CDR-H2),
 GITPFLGMSSYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:463 (CDR-H2),
 GITPFLGTSNYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:464 (CDR-H2),
 GITPFLGFSNYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:465 (CDR-H2),
 GITPFLGTADYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:466 (CDR-H2),
 GITTFLGTVVYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:467 (CDR-H2),
 GITPFFGTDNYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:469 (CDR-H2),
 GITPFFGLGTYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:470 (CDR-H2),
 GITPFFGAANYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID
 NO:471 (CDR-H2),
 DPNEFWNGYYATHDFDY, residues 99-115 of SEQ ID
 NO:359 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYATHDFDI, residues 99-115 of SEQ ID
 NO:364 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYDTHDFDS, residues 99-115 of SEQ ID
 NO:365 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYNTHDFDY, residues 99-115 of SEQ ID
 NO:366 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYDTHDLDY, residues 99-115 of SEQ ID
 NO:367 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYDTHHFDY, residues 99-115 of SEQ ID
 NO:368 (CDR-H3),

305

VPNEFWNGYYATDYFDN, residues 99-115 of SEQ ID NO:372 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYTTHDFDS, residues 99-115 of SEQ ID NO:373 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYYATQDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:375 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYYATDYFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:376 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYSTHDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:378 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYATHDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:379 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYTTHDFDA, residues 99-115 of SEQ ID NO:381 (CDR-H3),
 DPHEFWNGYYATHDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:384 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYSTHDFDS, residues 99-115 of SEQ ID NO:389 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYFATNDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:402 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYDTHDFDS, residues 99-115 of SEQ ID NO:403 (CDR-H3),
 ESSEFWNGYYCTQDFDL, residues 99-115 of SEQ ID NO:406 (CDR-H3),
 ESSEFWNGYYVTNDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:409 (CDR-H3),
 ESNEFWNGYYPTLDLDS, residues 99-115 of SEQ ID NO:410 (CDR-H3),
 ESNEFWNGYYPTQDYDF, residues 99-115 of SEQ ID NO:411 (CDR-H3),
 ESSAFWNGYYNTNDLDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:412 (CDR-H3),
 ESTEFWNGYYNTNDYDN, residues 99-115 of SEQ ID NO:413 (CDR-H3),
 ESNDFWNGYYTTDDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:414 (CDR-H3),
 ESNDFWNGYYTTDDLDDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:415 (CDR-H3),
 ESNDFWNGYYTTDDFDC, residues 99-115 of SEQ ID NO:416 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYFPTQDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:417 (CDR-H3),
 ETNEFWNGYFPTQDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:418 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYFPTQDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:419 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYFPTLDFDC, residues 99-115 of SEQ ID NO:420 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYATDNFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:422 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYSTDHFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:423 (CDR-H3),
 VPNDFWNGYFATDYFDD, residues 99-115 of SEQ ID NO:424 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYFATDHFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:425 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYDTHDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:426 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYATHDFDH, residues 99-115 of SEQ ID NO:427 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYSTDHFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:428 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYTTHHFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:429 (CDR-H3),
 RASQIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:473 (CDR-L1),

306

RASQDIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:474 (CDR-L1),
 RASQNIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:477 (CDR-L1),
 RASQNIGSALH, residues 24-34 of SEQ ID NO:479 (CDR-L1),
 RASQDIGSALH, residues 24-34 of SEQ ID NO:488 (CDR-L1),
 RASQDIGAALH, residues 24-34 of SEQ ID NO:491 (CDR-L1),
 RASQNIGSSLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:492 (CDR-L1),
 RASQDIGYELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:497 (CDR-L1),
 RASQEIGFALH, residues 24-34 of SEQ ID NO:499 (CDR-L1),
 RASQNIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:500 (CDR-L1),
 RASQDIGSGLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:505 (CDR-L1),
 RASQDIGSDLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:506 (CDR-L1),
 RASQDIDSDLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:507 (CDR-L1),
 RASQDIGELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:516 (CDR-L1),
 RASQEIGASLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:517 (CDR-L1),
 RASQDIGGELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:518 (CDR-L1),
 RASQDIETELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:519 (CDR-L1),
 RASQNIGSDLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:520 (CDR-L1),
 RASQNIGYELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:521 (CDR-L1),
 RASQNIGTELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:522 (CDR-L1),
 RASQNIGSGLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:530 (CDR-L1),
 RASQNIDSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:533 (CDR-L1),
 RASQNIDSDLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:535 (CDR-L1),
 RASQNIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:537 (CDR-L1),
 RASQAIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:539 (CDR-L1),
 YASHSIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:473 (CDR-L2),
 YASHSGS, residues 50-56 of SEQ ID NO:476 (CDR-L2),
 YASWSQS, residues 50-56 of SEQ ID NO:477 (CDR-L2),
 YASNSIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:478 (CDR-L2),
 YASQSSS, residues 50-56 of SEQ ID NO:479 (CDR-L2),
 YASHSVS, residues 50-56 of SEQ ID NO:489 (CDR-L2),
 YASYSVS, residues 50-56 of SEQ ID NO:490 (CDR-L2),
 YASHSNP, residues 50-56 of SEQ ID NO:491 (CDR-L2),
 YASYPIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:493 (CDR-L2),
 YASHSNS, residues 50-56 of SEQ ID NO:495 (CDR-L2),
 YASESMS, residues 50-56 of SEQ ID NO:496 (CDR-L2),
 YASYSSS, residues 50-56 of SEQ ID NO:498 (CDR-L2),
 YASHSTS, residues 50-56 of SEQ ID NO:502 (CDR-L2),
 YASHSMS, residues 50-56 of SEQ ID NO:504 (CDR-L2),
 YASYSTS, residues 50-56 of SEQ ID NO:509 (CDR-L2),
 YASESIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:510 (CDR-L2),
 YASHSAS, residues 50-56 of SEQ ID NO:511 (CDR-L2),
 YASESGS, residues 50-56 of SEQ ID NO:513 (CDR-L2),
 YASSSTS, residues 50-56 of SEQ ID NO:514 (CDR-L2),

US 8,835,610 B2

307

YASSSL, residues 50-56 of SEQ ID NO:515 (CDR-L2),
 YASHCIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:522 (CDR-L2),
 YASESVS, residues 50-56 of SEQ ID NO:524 (CDR-L2),
 YASYSIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:530 (CDR-L2),
 YASSSIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:532 (CDR-L2),
 YASSSPS, residues 50-56 of SEQ ID NO:537 (CDR-L2),
 HQSYDI.PHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:473 (CDR-
 L3),
 HQSYDLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:474 (CDR-
 L3),
 HQSYWLPNT, residues 89-97 of SEQ ID NO:475 (CDR-
 L3),
 HQSYNLPII, residues 89-97 of SEQ ID NO:476 (CDR-
 L3),
 HQSMSLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:478 (CDR-
 L3),
 HQSTSLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:479 (CDR-
 L3),
 HQGTSLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:486 (CDR-
 L3),
 HQSDILPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:489 (CDR-
 L3),
 HQSDILPQT, residues 89-97 of SEQ ID NO:491 (CDR-
 L3),
 HQSDFLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:492 (CDR-
 L3),
 HQSDDLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:494 (CDR-
 L3),
 HQSSWLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:495 (CDR-
 L3),
 HQSS#I.PHS, residues 89-97 of SEQ ID NO:496 (CDR-
 L3),
 HQSSELPHI, residues 89-97 of SEQ ID NO:497 (CDR-
 L3),
 HQSSCLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:498 (CDR-
 L3),
 HQTEELPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:499 (CDR-
 L3),
 HQTDRLPYS, residues 89-97 of SEQ ID NO:500 (CDR-
 L3),
 HQTFSLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:501 (CDR-
 L3),
 HQIDSIPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:502 (CDR-
 L3),
 HQTSDLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:503 (CDR-
 L3),
 HQTNSLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:504 (CDR-
 L3),
 HQTDWLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:505 (CDR-
 L3),
 HQTFNLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:507 (CDR-
 L3),
 HQTAYLPQT, residues 89-97 of SEQ ID NO:508 (CDR-
 L3),
 HIQTDGLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:509 (CDR-
 L3),
 HQTTLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:511 (CDR-
 L3),
 HQGFSLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:512 (CDR-
 L3),
 HQSFCLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:513 (CDR-
 L3),
 HQSTSLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:514 (CDR-
 L3),
 HQSDYLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:515 (CDR-
 L3),

308

HQSDWLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:516 (CDR-
 L3),
 HQSDGLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:517 (CDR-
 L3),
 HQSNDLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:518 (CDR-
 L3),
 HQTYGLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:519 (CDR-
 L3),
 HQSMGLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:520 (CDR-
 L3),
 HQSFTLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:521 (CDR-
 L3),
 HQSESLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:522 (CDR-
 L3),
 HQSDTLPHI, residues 89-97 of SEQ ID NO:523 (CDR-
 L3),
 HQSTNLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:524 (CDR-
 L3),
 HQSSILPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:525 (CDR-
 L3),
 HQSTWLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:526 (CDR-
 L3),
 HQSAFLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:527 (CDR-
 L3),
 HQSISLPQT, residues 89-97 of SEQ ID NO:528 (CDR-
 L3),
 HQSASLPIT, residues 89-97 of SEQ ID NO:529 (CDR-
 L3),
 HQSAYLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:530 (CDR-
 L3),
 HQSAVLPDT, residues 89-97 of SEQ ID NO:531 (CDR-
 L3),
 HQSSDLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:532 (CDR-
 L3),
 HQSFSLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:533 (CDR-
 L3),
 HQSAFLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:534 (CDR-
 L3),
 HQSYSLPFN, residues 89-97 of SEQ ID NO:535 (CDR-
 L3),
 HQSYMLPYS, residues 89-97 of SEQ ID NO:536 (CDR-
 L3),
 HQSFSLPVT, residues 89-97 of SEQ ID NO:537 (CDR-
 L3),
 HQSISLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:538 (CDR-
 L3),
 And
 HQSASLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:539 (CDR-
 L3).

3. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:46 and SEQ ID NOS:359-472.

4. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:553, and SEQ ID NOS:473-539.

5. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, further comprising a heavy chain immunoglobulin constant domain comprising a human IgM constant domain, a human IgG1 constant domain, a human IgG2 constant domain, a human IgG3 constant domain, a human IgG4 constant domain, a human IgE constant domain, or a human IgA constant domain.

6. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 5, wherein the heavy chain immunoglobulin constant domain is the human IgG1 constant domain.

7. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 6, wherein the human IgG1 constant domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:3 or SEQ ID NO:4.

8. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, further comprising a light chain immunoglobulin constant domain comprising a human Ig kappa constant domain or a human Ig lambda constant domain.

9. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 8, wherein the human Ig kappa constant domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:5.

10. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 8, wherein the human Ig lambda constant domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:6.

11. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antibody or antigen binding portion thereof is an immunoglobulin molecule, an scFv, a monoclonal antibody, a human antibody, a humanized antibody, an affinity matured antibody, a chimeric antibody, a Fab fragment, an Fab' fragment, an F(ab')₂, an Fv, or a disulfide linked Fv.

12. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 11, wherein the antibody or antigen binding portion thereof is a human antibody.

13. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antibody or antigen binding portion thereof is capable of causing an increase or decrease in the magnitude of a biological function of IL-17, compared to the magnitude of the biological function of IL-17 observed in the absence of the antibody or antigen binding portion thereof.

14. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antibody or antigen binding portion thereof neutralizes a biological function of IL-17.

15. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 13, wherein the IL-17 is pro-human IL-17, mature-human IL-17, or truncated-human IL-17.

16. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 14, wherein the antibody or antigen binding portion thereof diminishes the ability of IL-17 to bind to its receptor.

17. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 16, wherein the IL-17 is pro-human IL-17, mature-human IL-17, or truncated-human IL-17.

18. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 13, wherein the antibody or antigen binding portion thereof has a dissociation constant (K_D) of at most about 10^{-7} M.

19. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 13, wherein the antibody or antigen binding portion thereof has an on rate constant (K_{on}) of at least about $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

20. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 13, wherein the antibody or antigen binding portion thereof has an off rate (K_{off}) of at most about 10^{-3} s^{-1} .

21. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antibody or antigen binding portion thereof is conjugated to a detectable label.

22. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 21, wherein the detectable label is selected from the group consisting of a radiolabel, an enzyme, a fluorescent label, a luminescent label, a bioluminescent label, a magnetic label, and a biotin.

23. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antibody or antigen binding portion thereof is conjugated to a therapeutic or cytotoxic agent.

24. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 23, wherein the therapeutic or cytotoxic agent is selected from the group consisting of an anti-metabolite, an alkylating agent, an antibiotic, a growth factor, a cytokine, an anti-angiogenic agent, an anti-mitotic agent, an anthracycline, a toxin, and an apoptotic agent.

25. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein the antibody or antigen binding portion thereof is crystallized.

26. The crystallized antibody or antigen binding portion thereof according to claim 25, wherein the crystallized antibody or antigen binding portion thereof is a carrier-free pharmaceutical controlled release crystal.

27. A composition for the release of a crystallized antibody or antigen binding portion thereof that binds IL-17, the composition comprising:

- (a) a formulation, wherein the formulation comprises a crystallized antibody or antigen binding portion thereof according to claim 25 and optionally an additional ingredient comprising an agent selected from the group consisting of albumin, sucrose, trehalose, lactitol, gelatin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, methoxypolyethylene glycol, and polyethylene glycol; and
- (b) at least one polymeric carrier.

28. The composition according to claim 27, wherein the polymeric carrier comprises one or more polymers selected from the group consisting of a poly(acrylic acid), a poly(cyanoacrylate), a poly(amino acid), a poly(anhydride), a poly(depsipeptide), a poly(ester), a poly(lactic acid), a poly(lactic-co-glycolic acid) or PLGA, a poly(b-hydroxybutyrate), a poly(caprolactone), a poly(dioxanone), a poly(ethylene glycol), a poly((hydroxypropyl)methacrylamide), a poly[(organo)phosphazene], a poly(ortho ester), a poly(vinyl alcohol), a poly(vinylpyrrolidone), a maleic anhydride-alkyl vinyl ether copolymer, a pluronic polyol, an albumin, an alginate, a cellulose, a cellulose derivative, a collagen, a fibrin, a gelatin, a hyaluronic acid, an oligosaccharide, a glycaminglycan, a sulfated polysaccharide, and a blend and a copolymer thereof.

29. A pharmaceutical composition comprising the antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier.

30. The pharmaceutical composition according to claim 29, further comprising at least one additional therapeutic agent for treating a disorder in which IL-17 activity is detrimental.

31. The pharmaceutical composition according to claim 30, wherein the additional agent is selected from the group consisting of an angiogenesis inhibitor, a kinase inhibitor, a co-stimulation molecule blocker, an adhesion molecule blocker, an anti-cytokine antibody or functional binding fragment thereof, methotrexate, a corticosteroid, a cyclosporine, a rapamycin, FK506, and a non-steroidal anti-inflammatory agent.

32. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 1, wherein antigen binding domain comprises six CDRs: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, and CDR-L3, wherein:

CDR-H1 has an amino acid sequence S-Y-G-I-S (residues 31-35 of SEQ ID NO:46) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:

US 8,835,610 B2

311

the substitution of S at position 1 is selected from the group consisting of G and T;
 the substitution of I at position 4 is selected from the group consisting of F, T, and Y; and
 the substitution of S at position 5 is selected from the group consisting of G and N;
 CDR-H2 has an amino acid sequence G-I-T-P-I-L-G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G (residues 50-66 of SEQ ID NO:46) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of P at position 4 is selected from the group consisting of H and N;
 the substitution of I at position 5 is F;
 the substitution of L at position 6 is F;
 the substitution of T at position 8 is selected from the group consisting of I, S, W, A, F, and L;
 the substitution of A at position 9 is selected from the group consisting of T and V; and
 the substitution of N at position 10 is D;
 CDR-H3 has an amino acid sequence: E-P-N-D-F-W-N-G-Y-Y-T-T-H-H-F-D-Y (residues 99-115 of SEQ ID NO:46) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of E at position 1 is selected from the group consisting of D and V;
 the substitution of P at position 2 is S;
 the substitution of N at position 3 is S;
 the substitution of D at position 4 is E; and
 the substitution of T at position 11 is selected from the group consisting of A, S, D, and C;
 CDR-L1 has an amino acid sequence: R-A-S-Q-N-I-G-S-A-L-H (residues 24-34 of SEQ ID NO:47) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of N at position 5 is selected from the group consisting of D, E, and A;
 the substitution of S at position 8 is A and
 the substitution of A at position 9 is selected from the group consisting of E, D, and S;
 CDR-L2 has an amino acid sequence: Y-A-S-Q-S-I-S (residues 50-56 of SEQ ID NO:47) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of Q at position 4 is selected from the group consisting of H, Y, and N; and
 the substitution of I at position 6 is selected from the group consisting of V, T, and A; and
 CDR-L3 has an amino acid sequence: H-Q-S-T-S-L-P-H-T (residues 89-97 of SEQ ID NO:47) or a modification of said amino acid sequence by substitution of at least one amino acid residue, wherein:
 the substitution of S at position 3 is T;
 the substitution of T at position 4 is selected from the group consisting of D and A;
 the substitution of S at position 5 is selected from the group consisting of G, I, T, Y, and R;
 the substitution of H at position 8 is selected from the group consisting of Y and Q; and
 the substitution of T at position 9 is S; and
 wherein said substitution of at least one amino acid residue does not inhibit the ability of said antibody or antigen binding portion thereof to bind human IL-17.
 33. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the CDRs are selected from the group consisting of:

312

SYGIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:359 (CDR-H1),
 GYGIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:368 (CDR-H1),
 TYGIS, residues 31-35 of SEQ ID NO:372 (CDR-H1),
 GYGTS, residues 31-35 of SEQ ID NO:383 (CDR-H1),
 GYGIG, residues 31-35 of SEQ ID NO:389 (CDR-H1),
 SYGFS, residues 31-35 of SEQ ID NO:405 (CDR-H1),
 SYGYN, residues 31-35 of SEQ ID NO:406 (CDR-H1),
 GITNFFGWTDYAQKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:360 (CDR-H2),
 GITPFFGWADYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:368 (CDR-H2),
 GITHFFGSTDYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:374 (CDR-H2),
 GITHFFGAVDYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:383 (CDR-H2),
 GITPFFGFADYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:389 (CDR-H2),
 GITHFFGITDYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:403 (CDR-H2),
 GITPFFGTADYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:406 (CDR-H2),
 GITPFFGLADYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:407 (CDR-H2),
 GITHPILGTANYAKKFQG, residues 50-66 of SEQ ID NO:410 (CDR-H2),
 DPNEFWNGYYATHDFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:359 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYDTHHFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:368 (CDR-H3),
 VPNEFWNGYYATDYFDN, residues 99-115 of SEQ ID NO:372 (CDR-H3),
 EPNEFWNGYYTTHDFDS, residues 99-115 of SEQ ID NO:373 (CDR-H3),
 DPNEFWNGYYSTHDFDS, residues 99-115 of SEQ ID NO:389 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYDTHDFDS, residues 99-115 of SEQ ID NO:403 (CDR-H3),
 ESSEFWNGYYCTQDFDL, residues 99-115 of SEQ ID NO:406 (CDR-H3),
 EPNDFWNGYYTTHHFDY, residues 99-115 of SEQ ID NO:429 (CDR-H3),
 RASQDIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:474 (CDR-L1),
 RASQNIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:477 (CDR-L1),
 RASQNIGSALH, residues 24-34 of SEQ ID NO:479 (CDR-L1),
 RASQDIGSALH, residues 24-34 of SEQ ID NO:488 (CDR-L1),
 RASQNIGAELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:500 (CDR-L1),
 RASQDIGSDLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:506 (CDR-L1),
 RASQEIGASLH, residues 24-34 of SEQ ID NO:517 (CDR-L1),
 RASQAIGSELH, residues 24-34 of SEQ ID NO:539 (CDR-L1),
 YASHSIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:473 (CDR-L2),
 YASNSIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:478 (CDR-L2),
 YASQIS, residues 50-56 of SEQ ID NO:479 (CDR-L2),
 YASHSVS, residues 50-56 of SEQ ID NO:489 (CDR-L2),
 YASYSVS, residues 50-56 of SEQ ID NO:490 (CDR-L2),
 YASHSTS, residues 50-56 of SEQ ID NO:502 (CDR-L2),
 YASHSAS, residues 50-56 of SEQ ID NO:511 (CDR-L2),
 HQSTSLPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:479 (CDR-L3),

HQSDILPHT, residues 89-97 of SEQ ID NO:489 (CDR-L3),

HQTDRLPYS, residues 89-97 of SEQ ID NO:500 (CDR-L3),

HQTDSLPHYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:502 (CDR-L3),

HQTAYLPQT, residues 89-97 of SEQ ID NO:508 (CDR-L3),

HQSDGLPHYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:517 (CDR-L3),

HQSDTLPHY, residues 89-97 of SEQ ID NO:523 (CDR-L3),

And

HQSASLPYT, residues 89-97 of SEQ ID NO:539 (CDR-L3).

34. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NOS: 368, 372, 377, 383, 389, 403, 407, 454, and 455.

35. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NOS: 47, 489, 500, 508, 517, 523, 539, and 553.

36. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:368 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:368.

37. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:372 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:372.

38. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:377 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:377.

39. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:383 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:383.

40. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:389 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:389.

41. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:403 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:403.

42. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:407 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:407.

43. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:454 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:454.

44. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:455 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:455.

45. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:47 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:47.

46. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:489 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:489.

47. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:500 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:500.

48. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:508 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:508.

49. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:517 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:517.

50. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:523 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:523.

51. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:539 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:539.

52. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:553 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:553.

53. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises

a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:403 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:403; and

a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:523 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:523.

54. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises

a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:383 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:383; and

a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:500 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:500.

55. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises

315

a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:368 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:368; and
 a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:489 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:489.
 56. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises
 1a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:389 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:389; and
 a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:553 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:553.
 57. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises
 a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:372 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:372; and
 a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:517 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:517.
 58. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises
 a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:377 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:377; and
 a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:539 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:539.
 59. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises

316

a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:407 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:407; and
 a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:508 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:508.
 60. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises
 a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:455 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:455; and
 a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:47 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:47.
 61. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, wherein the antigen binding domain comprises
 a heavy chain variable region (VH) comprising three CDRs from SEQ ID NO:454 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:454; and
 a light chain variable region (VL) comprising three CDRs from SEQ ID NO:47 or the amino acid sequence of SEQ ID NO:47.
 62. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, further comprising a heavy chain immunoglobulin constant domain, wherein the heavy chain immunoglobulin constant domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:3 or SEQ ID NO:4.
 63. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, further comprising a human Ig kappa constant domain, wherein the human Ig kappa constant domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:5.
 64. The antibody or antigen binding portion thereof according to claim 32, further comprising a human Ig lambda constant domain, wherein the human Ig lambda constant domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:6.

* * * * *



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

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

13504 7590 04/25/2014
Lathrop & Gage LLP/Abbott
28 State Street
7th Floor
Boston, MA 02109

EXAMINER

MOSELEY II, NELSON B

ART UNIT

PAPER NUMBER

1642

DATE MAILED: 04/25/2014

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/718,841	03/05/2010	CHUNG-MING HSIEH	549992 BBI-831	5743

TITLE OF INVENTION: IL-17 BINDING PROTEINS

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$960	\$0	\$0	\$960	07/25/2014

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. **PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED.** THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN **THREE MONTHS** FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. **THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED.** SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.

If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".

For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.